

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PATRÍCIA APPELT

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS
DE RUTÊNIO (II) CONTENDO LIGANTES TIAZOLINAS**

CURITIBA

2017

PATRÍCIA APPELT*

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS
DE RUTÊNIO (II) CONTENDO LIGANTES TIAZOLINAS**

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor em Química pelo
Programa de Pós-Graduação em Química, Setor
de Ciências Exatas, Departamento de Química da
Universidade Federal do Paraná.

Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Peres de Araujo

*Bolsista CAPES

CURITIBA

2017

A646s

Appelt, Patrícia

Síntese, caracterização e atividade biológica de Complexos de Rutênio (II) contendo ligantes tiazolinas / Patrícia Appelt. – Curitiba, 2017.
235 f. : il. color. ; 30 cm.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas,
Programa de Pós-Graduação em Química, 2017.

Orientador: Márcio Peres de Araujo .
Bibliografia: p. 219-232.

1. Compostos de rutênio. 2. Ligantes (Bioquímica). 3. Reatividade (Química). 4. Antioxidantes. 5. Bactérias gram-positivas. 6. Bactérias gram-negativas. I. Universidade Federal do Paraná. II. Araujo, Márcio Peres de. III. Título.

CDD: 546.632


TERMO DE APROVAÇÃO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE
COMPLEXOS DE RUTÊNIO (II) CONTENDO LIGANTES TIAZOLINAS**

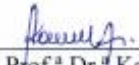
por

PATRÍCIA APPELT

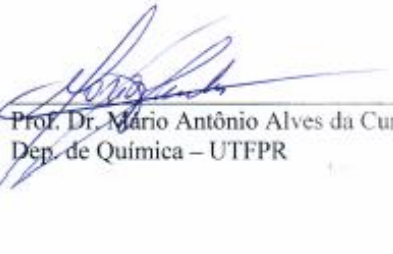
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:



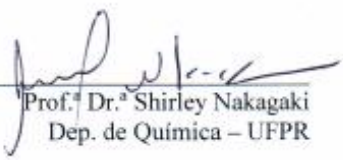
Prof. Dr. Márcio Peres de Araujo
Orientador
Dep. de Química – UFPR



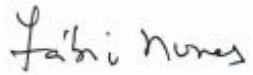
Prof.ª Dr.ª Karen Wohnrath
Dep. de Química – UEPG



Prof. Dr. Mário Antônio Alves da Cunha
Dep. de Química – UTFPR



Prof.ª Dr.ª Shirley Nakagaki
Dep. de Química – UFPR



Prof. Dr. Fábio Souza Nunes
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 11 de outubro de 2017.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Márcio Peres de Araújo pela orientação durante esses seis anos de trabalho, pela amizade, paciência, aprendizado e pelas discussões científicas e empenho para que este trabalho pudesse chegar ao fim. Agradeço principalmente por ser uma das principais pessoas que contribuíram tanto para o meu crescimento profissional quanto pessoal nessa caminhada.

Aos Professores Dra. Shirley Nakagaki, Dr. Fábio Souza Nunes, Dra. Karen Wohnrath e Dr. Mário Antônio Alves da Cunha pelo aceite em participar da comissão examinadora e pelas correções do documento.

Aos Professores Dra. Shirley Nakagaki, Dr. Flávio M. Matsumoto e Dra. Tatiana Simões pelas sugestões e contribuições na qualificação. Em especial, tenho que agradecer a Profa. Dra. Shirley Nakagaki pelas correções dos relatórios anuais, pelo aprendizado passado nas disciplinas ministradas, pelos elogios que me estimular e encorajaram a seguir essa jornada.

A Capes pela bolsa de doutorado e pela bolsa de doutorado sanduíche, o qual possibilitou a realização do intercâmbio no Brooklyn College. A Dra. Maria Contel pela oportunidade e crescimento pessoal. A UFPR, ao Departamento de Química e ao PRPPG pela disponibilização da infraestrutura, que possibilitou a realização deste trabalho. A técnica Paulinha pela amizade e ajuda.

Ao Professor Dr. Mário A. A. da Cunha (UTFPR) pela colaboração no meu trabalho deste o mestrado e pelo apoio que nunca faltou desde a graduação. Ao Professor Dr. Fabio Murakami (UFPR-Departamento de Farmácia) pela colaboração e discussões científicas. Ao Professor David Back pela resolução das estruturas cristalográficas. As alunas Vidiany Queiroz (Pos-doutorado) e Andressa Veiga (doutoranda) pela ajuda nos testes antioxidantes e bacterianos.

Em especial aos meus pais, Edson e Marta, ao meu irmão Ricardo e a minha avó Maria Iracema os quais sempre acreditaram e me deram amor nessa jornada. À também a toda minha família.

Aos meus amigos de laboratório especialmente: Chico, Otávio e Juliana por terem compartilhado conhecimento, amizade, brigas e momentos de descontração nesses seis anos, tenho certeza que contribuíram muito nessa

jornada. Também, aos outros colegas que trabalharam no amarelo, Lucas, Tina, Eliz e Rafael.

As minhas amigas Luana, Cristiane, Camila, Cristina e Ana, pela compreensão em momentos difíceis, pela amizade, pela alegria e ajuda, nesses anos de convivência no apto 3 e o carinho que compartilhamos.

As minhas amigas Juliana, Jaqueline, Eliana, Andréia, Gisele, Lilian e aos meus amigos Thiago e Arturo por todo o apoio e carinho.

Ao meu namorado Marcos por todo o apoio, dedicação, paciência e amor.

Enfim, a todas as pessoas que contribuíram com esse trabalho.

"Life is not easy for any of us. But what of that? We must have perseverance and above all confidence in ourselves. We must believe that we are gifted for something and that this thing must be attained".

Marie Curie

RESUMO

Neste trabalho foram estudados complexos de rutênio (II) contendo ligantes tiazolinas (N-S): 2-mercaptotiazolina (mctz) e 2-mercaptobenzotiazolina (mcbtz). Foram sintetizados diferentes complexos contendo ligantes tiazolinas e diferentes fosfinas como co-ligantes, pertencentes às séries $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ ($\text{P}\{p\text{-tol}\}$: tri(*p*-toluil)fosfina); $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ (P-P: dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano), dppf (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno) e dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano)); $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (bipy: 2,2-bipiridina) e dois complexos com ligantes não-fosfínicos, complexos rutênio-areno, $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S},\text{N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ (ampy: 2-aminometil piridina). Os complexos foram caracterizados através das técnicas de RMN ^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, condutividade, voltametria cíclica e análise elementar. Para os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, bem como o complexo precursor foi realizado a análise de espectroeletróquímica e o estudo de modelagem molecular em nível de Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Monocristais dos complexos $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppp})]$, $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppf})]$, $[\text{Ru}(\text{mctz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{mcbtz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mctz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mcbtz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ foram obtidos, os quais foram adequados para o estudo por difração de raios X. As estruturas moleculares, obtidas por essa técnica, estão em concordância com as propostas feitas a partir das demais técnicas de caracterização, realizadas em solução e estado sólido. Os complexos foram submetidos a avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* pelo método da concentração mínima inibitória (MIC), frente as cepas de bactérias da classe *Gram-negativas*: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853); e da classe de bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25932), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) e *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228). Os complexos das séries $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S},\text{N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$, foram os que apresentaram resultados satisfatórios e, dessa forma, foram avaliados em mais três métodos para avaliação da atividade antibacteriana *in vitro*, método da concentração mínima bactericida (MBC), disco de difusão e time-kill. Por fim, esses complexos catiônicos foram estudados *in vitro* quanto a atividade antioxidante pelo método sequestrante do radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil); determinação do poder de redução do íon ferro (III), FRAP (do inglês *Ferric Reducing Antioxidant Power*); e remoção do radical hidroxila (OH^\bullet).

Palavras-chave: síntese, complexos de rutênio(II), ligantes tiazolinas, ligantes fosfínicos, atividade antibacteriana e antioxidante.

ABSTRACT

In this present work were studied Ruthenium (II) complexes containing thiazoline (N-S) based ligands: 2-mercaptothiazoline (mctz) and 2-mercaptobenzothiazoline (mcbtz). Distinct thiazolines based complexes associated with auxiliary monophosphines and diphosphines ligands, regarding the series $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ ($\text{P}\{p\text{-tol}\}$: tri(*p*-tolyl)phosphine); $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ (P-P: dppp (1,3-bis(diphenylphosphine)propane), dppf (1,1'-Bis(diphenylphosphine)ferrocene) e dppe (1,2-bis(diphenylphosphine)ethane)); $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (bipy: 2,2'-bipyridine) and two arene-ruthenium complexes, $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-NS})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]\text{PF}_6$ (ampy: 2-aminomethyl pyridine). The complexes were characterized by ^1H and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, FTIR, UV-Vis absorption spectroscopy, molar conductivity, cyclic voltammetry and elemental analysis. The complexes $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ and precursor were analyzed by spectroelectrochemistry and DFT molecular modeling. Monocrystals of $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppp})]$, $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppf})]$, $[\text{Ru}(\text{mctz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{mcbtz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mctz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mcbtz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]\text{PF}_6$ they were obtained and ORTEP representations are presented. All obtained molecular structures are in agreement with the evidences from the other characterization techniques, carried out in solution and solid state. The complexes were submitted to evaluation of *in vitro* antibacterial activity by the minimum inhibitory concentration (MIC) method, against strains of Gram-negative bacteria: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853); and the Gram-positive bacteria class: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25932), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) and *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228). The complexes $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ and $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]\text{PF}_6$ series were satisfactory and, were evaluated in three other methods for evaluation of *in vitro* antibacterial activity, minimum bactericidal concentration (MBC), diffusion disc and time-kill methods. Finally, these cationic complexes were *in vitro* studies on antioxidant activity by the DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) sequestering radical; determination of the iron (III) ion reduction power, FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power); and removal of the hydroxyl radical (OH^\bullet).

Key-words: synthesis, ruthenium(II) of complexes, thiazolines ligands, phosphinic ligands, antibacterial and antioxidant activities.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - TABELA PERIÓDICA MÉDICA: ELEMENTOS ESSENCIAIS PARA O HOMEM (SÍMBOLOS EM FONTE BRANCA); RADIOISÓTOPOS MÉDICOS (PREENCHIDO VERDE); ELEMENTOS ATUALMENTE UTILIZADOS EM TERAPIA (PREENCHIDO AZUL) OU DIAGNÓSTICO (PREENCHIDO DE LARANJA). ELEMENTOS COM DUAS CORES DE PREENCHIMENTO, SÃO COMPOSTOS QUE SÃO CLINICAMENTE APROVADO OU ESTÃO EM ENSAIOS CLÍNICOS ATUAIS.....	31
FIGURA 2 - ESTRUTURA DO COMPLEXO CIS-DIAMINODICLOROPLATINA II – CISPLATINA.....	32
FIGURA 3 - EXEMPLOS DE GEOMETRIAS POSSÍVEIS DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO.	33
FIGURA 4 - COMPLEXOS METÁLICOS ESTUDADOS NO TRATAMENTO DE DIFERENTES DOENÇAS. A) COMPLEXOS DE VANÁDIO NO TRATAMENTO DE DIABETES. B) COMPLEXO DE FERROQUINA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA.	33
FIGURA 5 - ESTRUTURA DO COMPLEXO DENOMINADO NAMI-A.	35
FIGURA 6 - ESTRUTURA DO COMPLEXO DENOMINADO KP1019.	36
FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO DO GRUPAMENTO DA TIAZOLINA: (A) COM E (B) SEM INSATURAÇÃO NA POSIÇÃO.	36
FIGURA 8 - ESTRUTURA QUÍMICA DOS COMPOSTOS: SULFATIAZOL (A), RITONAVIR (B) E EPOTILONAS A E B (C).	37
FIGURA 9 - ESTRUTURA DA BACITRACINA.	37
FIGURA 10 - SUBSTITUIÇÃO DA TIAZOLINA NA POSIÇÃO 2.....	38
FIGURA 11 - A)FORMAS TAUTOMÉRICAS PARA OS LIGANTES 2-MERCAPTOTIAZOLINA E 2-MERCAPTOBENZOTIAZOLINA. B) MODOS DE COORDENAÇÃO DE LIGANTES N-S, MODO (I) MONODENTADO VIA S; MODO (II) MONODENTADO VIA N; EM PONTE POR MEIO DO S E DOIS METAIS; MODO (IV)	

EM PONTE POR MEIO S E N; E FORMA (V) BIDENTADA VIA DOIS ÁTOMOS.	39
FIGURA 12 - ESTRUTURA DO COMPLEXO $[SbBr_3(MMCBTZ)_2]$	40
FIGURA 13 – ESTRUTURAS MONONUCLEARES DO TIPO $Me_2M(mcbtz)$ (M = Ga, In) E APÓS A RECRISTALIZAÇÃO FORMANDO $Me_4M_2(mcbtz)_2$	41
FIGURA 14 - A) ESTRUTURA DO COMPLEXO $[Ru(mctz)(PPh_3)_2(bipy)]PF_6$. B) GRÁFICO DA PORCENTAGEM DE INFEÇÃO DE MACRÓFAGOS PELA ATIVIDADE DOS COMPOSTOS: BENZONIDAZOL ($10 \mu\text{Mol L}^{-1}$ e $5 \mu\text{Mol L}^{-1}$), COMPLEXO (DENOMINADO 3) a $0,05 \mu\text{Mol L}^{-1}$ E A COMBINAÇÃO DO BENZONIDAZOL COM O COMPLEXO 3.	41
FIGURA 15 - ESTRUTURA DO COMPLEXO $cis-[Ru(mctz)_2(PPh_3)_2]$	42
FIGURA 16 – HALO DE INIBIÇÃO FORMADO PELO COMPLEXO $CIS-[Ru(mctz)_2(PPh_3)_2]$ FRENTE AS BACTÉRIAS ESTUDADAS NAS CONCENTRAÇÕES DE 0,5 E 2,0%.	43
FIGURA 17 - LIGANTES TIAZOLINAS.	48
FIGURA 18 - ILUSTRAÇÃO DE UMA LINHA DE SCHLENK.	52
FIGURA 19 - COMPARAÇÃO DA TURBIDEZ ENTRE A SOLUÇÃO SALINA CONTENDO OS MICRO-ORGANISMOS E O PADRÃO DE $BASO_4$	58
FIGURA 20 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXPERIMENTO DISCO DE DIFUSÃO.	59
FIGURA 21 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA PLACA DE ELISA COM CAPACIDADE PARA 96 POÇOS. COLUNA 11A-D – DILUIÇÃO DO CLORANFENICOL; COLUNA 11E-H – CONTROLES DOS COMPOSTOS SEM INÓCULO (11E CONTROLE DO CLORANFENICOL); COLUNA 12A-B – CONTROLE POSITIVO; COLUNA 12C-D – CONTROLE DE CRESCIMENTO - 100%; COLUNA 12E-F – CONTROLE DE CRESCIMENTO COM SOLVENTE DMSO + MEIO MH; COLUNA 12G-H – CONTROLE DOS COMPOSTOS SEM INÓCULO.	60

FIGURA 22 - REAÇÃO DE OXIRREDUÇÃO DO TTC.....	62
FIGURA 23 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXPERIMENTO TIME-KILL.	64
Figura 24 - ILUSTRAÇÃO DAS INTERAÇÕES METAL-LIGANTE: 1 – LIGAÇÃO σ e 2-RETROLIGAÇÃO π	79
FIGURA 25 – LIGANTES BIFOSFINICOS E ÂNGULOS DE MORDIDA.	80
FIGURA 26 - ESTRUTURA DOS COMPLEXOS DE Ru(II) CONTENDO LIGANTES FOSFÍNICOS (dppm, dppe,dppp e dppb) E N-S (2- MERCAPTOPIRIDINA E MERCAPTOPIRIMIDINA).	80
FIGURA 27 – COMPLEXOS RU-ARENO COM DIFERENTES LIGANTES AMINOFOSFÍNICOS E COM VARIAÇÃO NO CONTRA-ÍON... ..	83
FIGURA 28 – ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO PARA O COMPLEXO 1b.....	87
FIGURA 29 – ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO PARA O COMPLEXO 3a.....	87
FIGURA 30 – SOBREPOSIÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ PARA OS COMPLEXOS 1a E 1b.....	88
FIGURA 31 – A) ESPECTRO DE RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (APÓS 18 h), ENTRE O PRECURSOR $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ COM O LIGANTE dppf (REFERÊNCIA USADA H_3PO_4 85 %, EM DCM). B) COMPLEXO 3a APÓS 48 h (PRODUTO ISOLADO).	89
FIGURA 32 – SOBREPOSIÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ PARA OS COMPLEXOS 2a,3a,3b E 4b. NA INSERÇÃO A ESTRUTURA PROPOSTA.....	89
FIGURA 33 – REPRESENTAÇÃO DA FORMAÇÃO DO ANEL QUELATO DAS BIFOSFINAS COM O CENTRO METÁLICO P-Ru-P.....	91
FIGURA 34 – ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO 1b. NA INSERÇÃO AS ESTRUTURAS E AS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.	94
FIGURA 35 – ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO 3a. NA INSERÇÃO AS ESTRUTURAS E AS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.	94

FIGURA 36 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS 1a (A ESQUERDA) E 1b (A DIREITA) EM 25 A 150 mV.s ⁻¹ .	96
FIGURA 37 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS 2a (A ESQUERDA) E 2b (A DIREITA) EM 25 A 150 mV.s ⁻¹ .	97
FIGURA 38 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS 3a (A ESQUERDA) E 3b (A DIREITA) EM 100 mV.s ⁻¹ .	97
FIGURA 39 - GRÁFICO DE V ^{1/2} VERSUS I _{PA} PARA O COMPLEXO 2a	98
FIGURA 40 - REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO 2a (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE). OS HIDROGÊNIOS FORAM OMITIDOS PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO.	102
FIGURA 41 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO 3a (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE).	102
FIGURA 42 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO 7a (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE).	103
FIGURA 43 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO 8a (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE).	103
FIGURA 44 – REPRESENTAÇÃO DO LIGANTE mctz COM OS COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS 2a E 3a	105
FIGURA 45 – CONFORMAÇÕES IDEAIS DA DPPF SURGINDO DO ÂNGULO TWIST CP(CENTROIDE)--Fe--CP (CENTROIDE) PARA COORDENAÇÃO NA FORMA QUELADA.	106
FIGURA 46 – ESTRUTURA DO LIGANTE DPPF.	111
FIGURA 47 – MODOS DE COORDENAÇÃO DO LIGANTE DPPF COM EXEMPLOS DA LITERATURA.	112
FIGURA 48 - ESTRUTURAS DOS ISÔMEROS DA BIPYRIDINA.	113
FIGURA 49 – ESTRUTURAS DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO COM LIGANTES DPPF E N-HETEROCÍCLICOS (COMPLEXO 1 – ESQUERDA; COMPLEXO 2 E 3 DIREITA COM OS SUBSTITUINTES R).	114

FIGURA 50 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE.....	115
FIGURA 51 - ESPECTRO DE MASSAS DO COMPLEXO [5a]•PF ₆ .	116
FIGURA 52 - ESPECTRO DE MASSAS DO COMPLEXO [5b]•PF ₆ .	117
FIGURA 53 - ESPECTROS ELETRÔNICOS NA REGIÃO DO UV-VIS PARA OS COMPLEXOS [5a]•PF ₆ e [5b]•PF ₆ , EM SOLUÇÃO DE CH ₂ CL ₂ .	119
FIGURA 54 - ESPECTRO DE RMN DE ³¹ P{ ¹ H} DO COMPLEXO [5b]•PF ₆ E A POSSÍVEL ESTRUTURA PARA A SÉRIE [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF ₆ . NA INSERÇÃO DO ESPECTRO A ESTRUTURA PROPOSTA.....	120
FIGURA 55 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO [5a]•PF ₆ E AS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.	121
FIGURA 56 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO [5b]•PF ₆ E AS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.	122
FIGURA 57 - VOLTAMOGRAMA CÍCLICO OBTIDO PARA OS COMPLEXOS [5a]•PF ₆ e [5b]•PF ₆ NA VELOCIDADE 100 mV s ⁻¹ , EM CH ₂ CL ₂ . A DIREITA A ESTRUTURA PROPOSTA PARA A SÉRIE.	123
FIGURA 58 - VOLTAMOGRAMA CÍCLICO E ISOMERIZAÇÃO OBTIDO PARA O COMPLEXO trans-[RuCl ₂ (dppf)(bipy)], EM CH ₂ CL ₂ . A DIREITA A ESTRUTURA DO COMPLEXO.....	124
FIGURA 59 - ESPECTROELETROQUÍMICA DO COMPLEXO [5b]•PF ₆ , POTENCIAL APLICADO 0,70 -1,36 V EM CH ₂ CL ₂ . NA INSERÇÃO OS ESPECTROS ELETRÔNICOS NA REGIÃO DE 600-900 nm.	126
FIGURA 60 - ESPECTROELETROQUÍMICA DO LIGANTE DPPF, POTENCIAL APLICADO 0,44 -1,32 V EM CH ₂ CL ₂	127
FIGURA 61 - REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS DOS ORBITAIS HOMO E LUMO PARA O COMPLEXO [5a]•PF ₆	128
FIGURA 62 – REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS DOS ORBITAIS HOMO E LUMO PARA O COMPLEXO [5b]•PF ₆	128
FIGURA 63 – REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS DOS ORBITAIS HOMO E LUMO PARA O COMPLEXO cis-[RuCl ₂ (bipy)(dppf)].	129

FIGURA 64 - REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO [5a]•PF ₆ (ELIPSOIDES COM 30% DE PROBABILIDADE).....	132
FIGURA 65 - REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO [5b]•PF ₆ (ELIPSOIDES COM 30% DE PROBABILIDADE).....	132
FIGURA 66 – INSERÇÃO DE FUNCIONALIDADES (R,R') PARA COMPLEXOS RUTÊNIO-ARENO DO TIPO HALF- SANDWICH.....	139
FIGURA 67 - ESTRUTURA DO COMPLEXOS RAPTA-C (A) E RAPTA-T (B).....	140
FIGURA 68 – ESTRUTURA DO COMPLEXO [Ru(η ⁶ -areno)(en)x] ⁺	141
FIGURA 69 -A) LIGANTES (L1-L10) UTILIZADOS NO TRABALHO REPORTADO. B) ROTA SINTÉTICA USADA E COMPLEXO FORMADO	143
FIGURA 70 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS DIFERENTES MODOS DE INTERAÇÃO ENTRE O COMPLEXO H1 E O DNA DE CADEIA DUPLA EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES, ORIGINANDO A FUSÃO BIFÁSICA.	144
FIGURA 71 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE [Ru(κ ¹ -S,N-S)(ampy)(η ⁶ -p-cimeno)]PF ₆	145
FIGURA 72 – ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO PARA O COMPLEXO [6a]•PF ₆	146
FIGURA 73 - ESPECTROS ELETRÔNICOS NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O COMPLEXO [6b]•PF ₆ EM SOLUÇÃO DE CH ₂ CL ₂	148
FIGURA 74 - ESPECTROS ELETRÔNICOS NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O COMPLEXO [6a]•PF ₆ EM SOLUÇÃO DE CH ₂ CL ₂	148
FIGURA 75 - ESPECTRO DE RMN DE ³¹ P{ ¹ H} DO COMPLEXO [6a]PF ₆ , E A POSSÍVEL ESTRUTURA PARA A SÉRIE [Ru(κ ¹ -s,n- s)(ampy)(η ⁶ -p-cimeno)]PF ₆	149
FIGURA 76 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO [6a]PF ₆	150
FIGURA 77 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO [6b]PF ₆	151
FIGURA 78 – ESTRUTURA DO COMPLEXO [6a]•PF ₆ (A ESQUERDA) E DO COMPLEXO [6b]•PF ₆ (A DIREITA).....	152

FIGURA 79– ESTRUTURA DO COMPLEXO $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cimeno})\text{Cl}_2(2\text{-mercaptobenzotiazolina})]$	152
FIGURA 80 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DO COMPLEXO $[\text{6a}]\cdot\text{PF}_6$, SENDO DEMONSTRADO O PRIMEIRO E O SEGUNDO CICLO DE VARREDURA EM 100 mV s^{-1} . A) JANELA ATÉ 1,8 V E B) JANELA ATÉ 2,2 V	153
FIGURA 81 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DO COMPLEXO $[\text{6b}]\cdot\text{PF}_6$, SENDO DEMONSTRADO O PRIMEIRO E O SEGUNDO CICLO DE VARREDURA EM 100 mV s^{-1} . A) JANELA ATÉ 1,8 V E B) JANELA ATÉ 2,2 V	153
FIGURA 82 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DO COMPLEXO $[\text{6b}]\cdot\text{PF}_6$, SENDO DEMONSTRADO O PRIMEIRO E O SEGUNDO CICLO, EM 100 mV S^{-1}	154
FIGURA 83 – VOLTAMOGRAMA CÍCLICO DO COMPLEXO $[\text{6b}]\cdot\text{PF}_6$ COM ADIÇÃO DO LIGANTE mcbtz, EM 100 mV s^{-1}	155
FIGURA 84 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO $[\text{6a}]\cdot\text{PF}_6$ (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE).....	158
FIGURA 85 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO $[\text{6b}]\cdot\text{PF}_6$ (ELIPSOIDES COM 30% DE PROBABILIDADE).....	158
FIGURA 86 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO $[\text{6b}]\cdot\text{PF}_6$ MOSTRANDO A LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO.....	161
FIGURA 87 - REPRESENTAÇÃO DE UMA BACTÉRIA GRAM-POSITIVA (ESQUERDA) E DE UMA GRAM-NEGATIVA (DIREITA). OBSERVA-SE QUE AS BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS POSSUEM O PEPTIODEGLICANO MUITO MAIS ESPESSO DO QUE EM BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS. ALÉM DISSO, APENAS AS GRAM-NEGATIVAS APRESENTAM UMA MEMBRANA EXTERNA.....	166
FIGURA 88 - DILUIÇÕES SERIADAS E CONTAGENS EM PLACAS. NAS DILUIÇÕES SERIADAS, O INÓCULO ORIGINAL É DILUÍDO EM UMA SÉRIE DE TUBOS DE DILUIÇÕES. EM SEGUIDA, AMOSTRAS DE TODAS AS DILUIÇÕES SÃO UTILIZADAS	

PARA INOCULAR PLACAS DE PETRI, NAS QUAIS AS COLÔNIAS CRESCEM E PODEM SER CONTADAS.	168
FIGURA 89 – POSSÍVEIS ESTRUTURAS CÍCLICAS DO SALVARSAN.....	169
FIGURA 90 - ORDEM CRONOLÓGICA DE DESCOBRIMENTO DE DISTINTAS DROGAS ANTIBACTERIANAS.....	170
FIGURA 91 - UMA POPULAÇÃO DE E. COLI QUE É REPETIDAMENTE TRATADA COM UM ANTIBIÓTICO DA CLASSE DA AMPICILINA, ADQUIRE RESISTÊNCIA PRIMEIRO POR MUTAÇÃO E SÃO TOLERANTES, EM SEGUIDA PELA EVOLUÇÃO DA MUTAÇÃO OS QUAIS SÃO TOLERANTES E RESISTENTES AO ANTIBIÓTICO.....	172
FIGURA 92 - ESTRUTURA DA SULFADIAZINA DE PRATA.	173
FIGURA 93 – COORDENAÇÃO DE QUINOLONAS COM METAIS.	175
FIGURA 94 – O ANTIBIÓTICO TETRACLINA COORDENADO AOS METAIS Pt^{2+} e Pd^{2+}	176
FIGURA 95 – COMPLEXO DE RUTÊNIO COM O LIGANTE 6-AMINOPENICILINICO.....	177
FIGURA 96 – ESTRUTURA DO COMPLEXO $[Ru(phen)_3]^{2+}$ (A); e complexo $[Ru(me_4phen)_3]^{2+}$ (B).....	178
FIGURA 97 - A) ESTRUTURA DO COMPLEXO $p,t-[Ru(CO)(PPh_3)(tren)]Cl_2$ b) $p,t-[Ru(CO)(P\{p-tol\}_3)(tren)]Cl_2$	179
FIGURA 98 - REPRESENTAÇÃO DO ENSAIO DA MIC PARA OS COMPLEXOS $[6a] \cdot PF_6$, $[6b] \cdot PF_6$, $[5a] \cdot PF_6$, $[5b] \cdot PF_6$, mcbtz, os CONTROLES PARA CADA UM COMPOSTOS, CONTROLE POSITIVO (CLORANFENICOL), CONTROLE NEGATIVO (100% DE CÉLULAS VIVAS) E DMSO FRENTE A S.aureus 6538.	180
FIGURA 99 - REPRESENTAÇÃO DO ENSAIO DA MIC PARA OS COMPLEXOS 1a, 1b, 2a, 2b E 3a, OS CONTROLES PARA CADA UM COMPOSTOS, CONTROLE POSITIVO (CLORANFENICOL), CONTROLE NEGATIVO (100% DE CÉLULAS VIVAS) E DMSO FRENTE A E.COLI.....	181

FIGURA 100 – RESULTADOS DO ENSAIO MBC. A) COMPLEXO [6a]·PF ₆ CONTRA S. epidermidis. b) COMPLEXO [6a]·PF ₆ CONTRA S.aureus (6538). c) COMPLEXO [5a]·PF ₆ CONTRA S. aureus (6538).	185
FIGURA 101 – GRÁFICO DA PORCENTAGEM DE INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO MICROBIANO DOS COMPLEXOS [5a]·PF ₆ , [5b]·PF ₆ , [6a]·PF ₆ , [6b]·PF ₆ E DO LIGANTE mcbtz FRENTE A CEPAS S. aureus (6538).	186
FIGURA 102 – GRÁFICO DA PORCENTAGEM DE INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO MICROBIANO DOS COMPLEXOS [5a]·PF ₆ , [5b]·PF ₆ , [6a]·PF ₆ [6b]·PF ₆ E DO LIGANTE MCBTZ FRENTE A CEPAS S. epidermidis.	187
FIGURA 103 – RESULTADOS DO ENSAIO DISCO DE DIFUSÃO. A) COMPLEXO [5a]·PF ₆ CONTRA S. aureus (25923). b) COMPLEXO [6b]·PF ₆ CONTRA S. aureus (6538). c) COMPLEXO [6b]·PF ₆ CONTRA S. aureus (25923). d) COMPLEXO [6b] PF ₆ CONTRA P. aeruginosa	189
FIGURA 104 – ENSAIO TIME-KILL (CURVAS DE MORTES EM FUNÇÃO DO TEMPO) PARA OS COMPLEXOS [5a]·PF ₆ , [5b]·PF ₆ , E [6b]·PF ₆ FRENTE S. aureus (a). AMPLIAÇÃO PARA OS COMPLEXOS [5a]·PF ₆ , [5b]·PF ₆ (b). ENSAIO TIME-KILL (CURVAS DE MORTES EM FUNÇÃO DO TEMPO) PARA OS COMPLEXOS [5a]·PF ₆ , [5b]·PF ₆ , e [6b]·PF ₆ FRENTE S. epidermidis (c). AMPLIAÇÃO PARA OS COMPLEXOS [5a]·PF ₆ , [5b]·PF ₆ (d).	191
FIGURA 105 – ESTRUTURAS DOS COMPLEXOS COM FERROCENO E DIFERENTES LINKERS.	198
FIGURA 106 – COMPLEXOS DE RUTÊNIO CONTENDO LIGANTES MAIP (A) E PAIP (B).	199
FIGURA 107 – COMPLEXO DE COBRE (II) COORDENADO AO LIGANTE CURCUMINA.	199
FIGURA 108 – MECANISMO DE REAÇÃO ENTRE O RADICAL DPPH• E UM ANTIOXIDANTE ATRAVÉS DA TRANSFERÊNCIA DE UM ÁTOMO DE HIDROGÊNIO.	200

FIGURA 109 – ESPECTRO UV-VIS DO DPPH (0,1 mmol.L ⁻¹) NA PRESENÇA DO COMPLEXO [5a]·PF ₆ (0,1 mmol.L ⁻¹) DURANTE 3600 SEGUNDOS EM ETANOL, 25°C.	202
FIGURA 110 – GRÁFICO DA EQUAÇÃO DA RETA PARA A OBTENÇÃO DOS EC ₅₀ DO COMPLEXO [5a]PF ₆	202
FIGURA 111 – GRÁFICO DA EQUAÇÃO DA RETA PARA OBTENÇÃO DOS EC ₅₀ DO COMPLEXO [5b]PF ₆	203
FIGURA 112 – REPRESENTAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPLEXOS DO TIPO [MX ₂ L] (X = Cl).	204
FIGURA 113 – PORCENTUAL DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO COMPLEXO [6a]·PF ₆ EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES E TEMPOS.....	205
FIGURA 114 – PORCENTUAL DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO COMPLEXO [6b]·PF ₆ EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES E TEMPOS.....	206
FIGURA 115 - REDUÇÃO DO COMPLEXO [Fe(III)(TPZ)] ³⁺ ao complexo ferroso [Fe(II)(TPZ)] ³⁺	206
FIGURA 116 – GRÁFICO DA CURVA PADRÃO COM A EQUAÇÃO DA RETA DO SULFATO FERROSO (mMol).....	207
FIGURA 117 – ILUSTRAÇÃO DO ENSAIO DO PODER REDUTOR FÉRRICO PARA OS COMPOSTOS: A) [5a]·PF ₆ b) [5b]·PF ₆ c) [6a]·PF ₆ e d) [6b]·PF ₆ EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES.....	208
FIGURA 118 – GRÁFICO DA PORCENTAGEM DE REMOÇÃO DE RADICAIS HIDROXILA POR CONCENTRAÇÃO ESTUDADA PARA CADA COMPLEXO.....	210

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR (CHNS) OBTIDOS DE ALGUNS COMPLEXOS SINTETIZADOS.	85
TABELA 2 - ATRIBUIÇÃO DOS PRINCIPAIS ESTIRAMENTOS OBSERVADOS PARA OS COMPLEXOS 1a, 1b, 2a, 2b, 3a e 3b.	86
TABELA 3 – DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ PARA OS COMPLEXOS DA SÉRIE $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$, BEM COMO SEUS LIGANTES BIFOSFÍNICOS LIVRES E COMPLEXOS REPORTADOS.	90
TABELA 4 - VALORES DE DESLOCAMENTO QUÍMICO Δ (PPM), INTEGRAÇÃO E ATRIBUIÇÕES DE ^1H PARA OS COMPLEXOS 1a-3b.....	93
TABELA 5 – DADOS OBTIDOS A PARTIR DOS VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS PARA OS COMPLEXOS 1a, 1b, 2a, 2b, 3a e 3b COM VELOCIDADE DE 100 mV s^{-1}	95
TABELA 6 - DADOS CRISTALOGRÁFICOS DE REFINAMENTO DOS COMPLEXOS 2a, 3a, 7a e 8a.	100
TABELA 7 - PRINCIPAIS DISTÂNCIA DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) PARA OS COMPLEXOS 2a, 3a, 7a E 8a.....	100
TABELA 8 – COMPRIMENTOS DE LIGAÇÕES PARA OS COMPLEXOS 2a E 3a COMPARADOS COM DADOS DA LITERATURA	105
TABELA 9 – PERCENTUAL DE CARBONO, HIDROGÊNIO, NITROGÊNIO E ENXOFRE CALCULADOS E EXPERIMENTAIS PARA OS COMPLEXOS $[\text{5a}]\cdot\text{PF}_6$ e $[\text{5b}]\cdot\text{PF}_6$	115
TABELA 10 – ATRIBUIÇÕES TENTATIVAS DAS BANDAS ENCONTRADAS PARA OS COMPLEXOS DA SÉRIE $[\text{Ru}(\text{bipy})(\text{N-S})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	118
TABELA 11 - DADOS PARA AS VOLTAMETRIAS CÍCLICA DOS COMPLEXOS $[\text{5a}]\cdot\text{PF}_6$ E $[\text{5b}]\cdot\text{PF}_6$, BEM COMO O PRECURSOR OBTIDOS A PARTIR DOS VOLTAMOGRAMAS	

MEDIDOS COM VELOCIDADE DE VARREDURA DE 100 mV.s ⁻¹	123
TABELA 12 - DADOS CRISTALOGRAFICOS E REFINAMENTO DOS COMPLEXOS [5a]•PF ₆ E [5b]•PF ₆	130
TABELA 13 - PRINCIPAIS DISTÂNCIA DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) PARA OS COMPLEXOS [5A]•PF ₆ E [5B]•PF ₆	131
TABELA 14 – RESULTADOS DO ENSAIO DE CITOTOXICIDADE (IC ₅₀ ,µM, 72h) PARA OS COMPOSTOS 1-4 CONTRA CÉLULAS CANCEROSAS E NÃO-CANCEROSA.....	142
TABELA 15 – PERCENTUAL DE CARBONO, HIDROGÊNIO, NITROGÊNIO E ENXOFRE CALCULADOS E EXPERIMENTAIS PARA OS COMPLEXOS [6a]•PF ₆ e [6b]•PF ₆	145
TABELA 16 – ATRIBUIÇÃO DOS PRINCIPAIS ESTIRAMENTOS OBSERVADOS PARA OS COMPLEXOS [6a]•PF ₆ e [6b]•PF ₆ (valores em cm ⁻¹)	147
TABELA 17 – DADOS EXTRAÍDOS DOS ESPECTROS ELETRÔNICO E AS ATRIBUIÇÕES TENTATIVAS DAS BANDAS ENCONTRADAS PARA OS COMPLEXOS DA SÉRIE [ru(κ ¹ -s)(ampy)(η ⁶ -p- cimeno)]PF ₆	147
TABELA 18 - VALORES DE DESLOCAMENTO QUÍMICO Δ (PPM) DE ¹ H PARA OS COMPLEXOS DA SÉRIE [ru(κ ¹ -s,N-S)(ampy)(η ⁶ -p- cimeno)]PF ₆	151
TABELA 19 - DADOS CRISTALOGRAFICOS DE REFINAMENTO DOS COMPLEXOS [6a]•PF ₆ e [6b]•PF ₆	156
TABELA 20 – PRINCIPAIS DISTÂNCIAS DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) PARA OS COMPLEXOS [6a]•PF ₆ E [6b]•PF ₆	157
TABELA 21 – RESULTADOS OBTIDOS DE MIC (µmol L ⁻¹) UTILIZANDO CEPAS DE BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS.	181
TABELA 22 – RESULTADOS OBTIDOS DE MBC (µmol L ⁻¹) PARA OS COMPLEXOS.....	184
TABELA 23 – RESULTADOS DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA (MM) DOS COMPLEXOS E LIGANTES N-S.....	188

TABELA 24 – PORCENTAGEM DE INIBIÇÃO BACTERIANA EM FUNÇÃO DO TEMPO DE INTERAÇÃO COM OS COMPLEXOS.	192
TABELA 25 – CAPACIDADE SEQUESTRANTE (%) DOS LIGANTES E COMPLEXOS DE RUTÊNIO FRENTE AO DPPH.	201
TABELA 26 – VALORES OBTIDOS DE EC ₅₀ (mmol L ⁻¹) PARA OS COMPLEXOS SINTETIZADOS E DA LITERATURA	203
TABELA 27 – PODER ANTIOXIDANTE REDUTOR FÉRRICO (FRAP) PARA OS COMPLEXOS [5a]·PF ₆ , [5b]·PF ₆ , [6a]·PF ₆ e [6b]·PF ₆ , MEDIDO POR mmol DE FeSO ₄ eq/mL.	208
TABELA 28 – VALORES OBTIDOS DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE NOS MÉTODOS FRAP E DPPH COMPARADOS COM O POTENCIAL DE OXIDAÇÃO DOS COMPLEXOS.....	209

LISTA DE ESQUEMAS

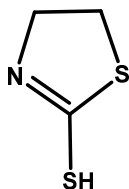
ESQUEMA 1 - ESQUEMA GERAL DA DESPROTONAÇÃO DO LIGANTE mctz.....	67
ESQUEMA 2 - ROTA SINTÉTICA GERAL PARA A OBTENÇÃO DE TODOS OS COMPLEXOS APRESENTADOS NESTE TRABALHO.....	69
ESQUEMA 3 – FORMAÇÃO DO COMPLEXO [Ru(SpymMe ₂)(dppb)(N– N)]PF ₆	82
ESQUEMA 4 – ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS...	82
ESQUEMA 5 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE.....	84
ESQUEMA 6 – ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE.....	84
ESQUEMA 7 – DÍMERO DE RUTÊNIO-ARENO	138
ESQUEMA 8 – ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DO COMPLEXO RAPTA.....	139
ESQUEMA 9 – ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS RUTÊNIO-ARENO – DENOMINADOS RACAP – COMPLEXOS 2,3 E 4.	141

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

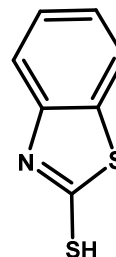
Ar	– Argônio – Atmosfera de Argônio
CH ₂ Cl ₂	– diclorometano
MeOH	– metanol
DMSO	– dimetilsulfóxido
RMN de ¹ H	– ressonância magnética nuclear de hidrogênio.
RMN de ³¹ P{ ¹ H}	– ressonância magnética nuclear de fósforo desacoplada de hidrogênio.
E _{1/2}	– potencial de meia-onda
E _{pa}	– potencial de pico anódico
E _{pc}	– potencial de pico catódico
I _{pa}	– corrente de pico anódico
I _{pc}	– corrente de pico catódico
IV	– Espectroscopia vibracional na região do infravermelho
Mcbtz	– 2- Mercaptobenzotiazolina
Mctz	– 2- Mercaptotiazolina
NEt ₃	– Trietilamina
PPh ₃	– Trifenilfosfina
Ampy	- 2-aminometilpiridina
PTBA	– Perclorato de tetrabutilamônio
dppf	-1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)
PPh ₃	- trifenilfosfina
P{ptol}	- tri- <i>p</i> -toluil-fenilfosfina
dppb	-1,4-bis(difenilfosfino)butano)
dppp	-1,3-bis(difenilfosfino)propano)
dppe	-1,2-bis(difenilfosfino) etano)
DPEphos	– (bis(2-difenilfosfino)fenil)éter
T. A.	– Temperatura Ambiente
δ	– Deslocamento químico em ppm
ν	– Número de Onda / cm ⁻¹

LISTA DE LIGANTES

LIGANTES TIAZOLINAS (N-S)

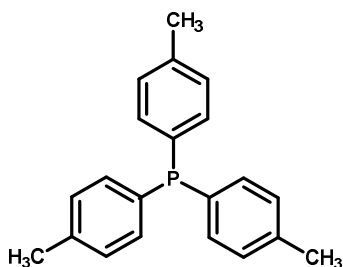


mctz (a): 2-mercaptotiazolina

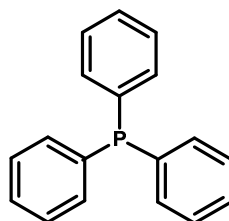


Mcbtz (b): 2-mercaptobenzotiazolina

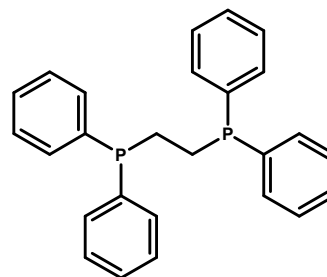
LIGANTES P-P



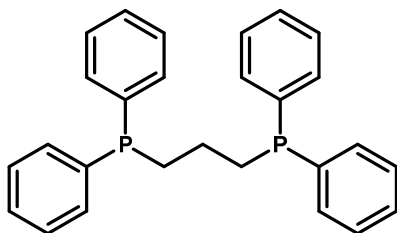
P{p-tol}_3: tri-*p*-toluyl-fenilfosfina



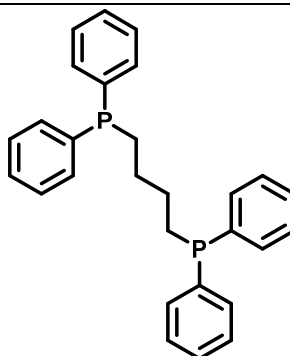
PPh₃: Trifenilfosfina



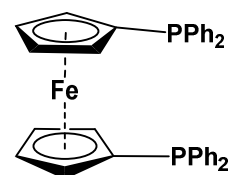
Dppe: 1,2-bis(difenilfosfino) etano



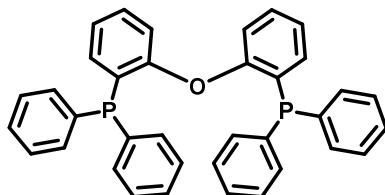
Dppp: 1,3-bis(difenilfosfino) propano



Dppb: 1,4-bis(difenilfosfino) butano

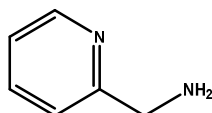


Dppf: 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno

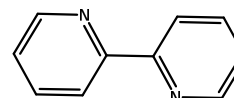


DPEPhos: 2-(bis(difenilfosfino)fenil)éter

LIGANTES N-N

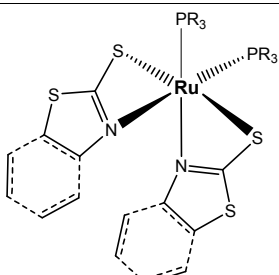
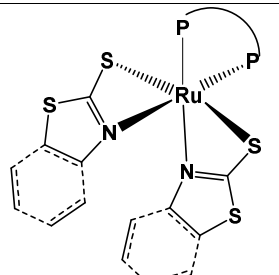
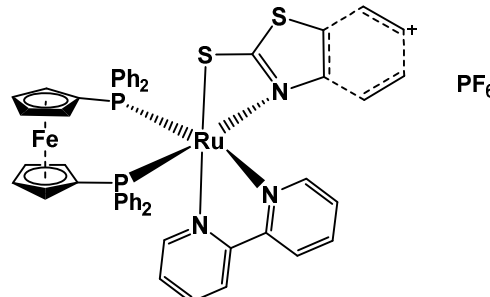
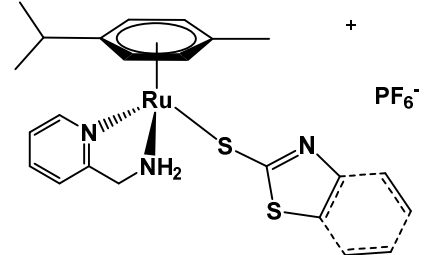


Ampy: 2-aminometilpiridina



Bipy: 2,2'-bipiridina

LISTA DE COMPLEXOS

COMPLEXOS	
 <p>1a e 1b [Ru(N-S)₂(P{<i>p</i>-tol}₃)₂]</p>	 <p>2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 7a, 7b, 8a e 8b [Ru(N-S)₂(P-P)]</p>
 <p>[5a]·PF₆ e [5b]·PF₆ [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆</p>	 <p>[6a]·PF₆ e [6b]·PF₆ [Ru(κ¹-S,N-S)(ampy)(η⁶-<i>p</i>-cimeno)]PF₆</p>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	31
1.1 COMPLEXOS DE RUTÊNIO NA MEDICINA	34
1.2 LIGANTES TIAZOLINAS	36
REFERÊNCIAS.....	44
2 OBJETIVOS.....	48
2.1 Objetivo Geral.....	48
2.1.1 Objetivos Específicos.....	48
2.1.1.1 Capítulo 4	48
2.1.1.2 Capítulo 5	49
2.1.1.3 Capítulo 6	49
2.1.1.4 Capítulo 7	49
2.1.1.5 Capítulo 8	50
3. MATERIAIS E MÉTODOS	52
3.1 Reagentes Químicos e Instrumentação	52
3.1.1 Obtenção da Atmosfera Inerte – Argônio	52
3.1.2 Reagentes Químicos	52
3.1.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	53
3.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	53
3.1.5 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Vis.....	54
3.1.6 Análise por Espectrometria de Massas e Análise Elementar.....	54
3.1.7 Medidas de Condutividade Molar	54
3.1.8 Voltametria Cíclica	55
3.1.9 Espectroeletrólise na Região do UV-Vis	55
3.2 Difração de Raios X de Monocristal	56
3.2.1 Estudos Teóricos	56
3.3 Testes Biológicos.....	56
3.3.1 Ensaios Antibacterianos.....	56
3.3.1.1 Condições de cultura e método do ensaio	57
3.3.2 Método do disco de difusão	58
3.3.3 Microdiluição em placas, avaliação da concentração mínima inibitória (MIC) e concentração mínima bactericida (MBC).....	59
3.3.3.1 Determinação da concentração mínima inibitória (MIC)	61
3.3.3.2 Determinação da concentração mínima bactericida (MBC).....	63

3.3.4 Método Time-Kill	63
3.4 Ensaio de atividade antioxidante.....	65
3.4.1 Atividade de sequestro do radical DPPH.....	65
3.4.2 Poder antioxidante redutor férrico (FRAP)	66
3.4.3 Poder de remoção do radical hidroxila OH•.....	66
3.5 Síntese dos Precursores.....	67
3.5.1 Sínteses dos Complexos	67
3.5.1.1 Série [Ru(N-S) ₂ (P{p-tol} ₃) ₂]: [Ru(mctz) ₂ (P{p-tol} ₃) ₂] (1a) e [Ru(mcbtz) ₂ (P{p-tol} ₃) ₂] (1b) (ROTA 1).....	69
3.5.1.2 Série [Ru(N-S) ₂ (P-P)]: [Ru(mctz) ₂ (dppp)] (2a) e [Ru(mcbtz) ₂ (dppp)] (2b) (ROTA 2)	70
3.5.1.3 [Ru(N-S) ₂ (dppf)]: Ru(mctz) ₂ (dppf)] (3a) e Ru(mcbtz) ₂ (dppf)] (3b)(ROTA 2)	71
3.5.1.4 [Ru(N-S) ₂ (dppe)]: [Ru(mctz) ₂ (dppe)] (4a) e (4b) [Ru(mcbtz) ₂ (dppe)] (ROTA 2)	71
3.5.1.5 Série [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF ₆ : [Ru(mctz)(bipy)(dppf)]PF ₆ ([5a]·PF ₆) e [Ru(mcbtz)(bipy)(dppf)]PF ₆ ([5b]·PF ₆) (ROTA 3)	72
3.5.1.6 Série [Ru(κ ¹ -S,N-S)(ampy)(η ⁶ -p-cimeno)]PF ₆ : [Ru(κ ¹ -S-mctz)(ampy)(η ⁶ -p-cimeno)]PF ₆ ([6a]·PF ₆) e [Ru(κ ¹ -S-mcbtz)(ampy)(η ⁶ -p-cimeno)]PF ₆ ([6b]·PF ₆) (ROTA 4)	73
REFERÊNCIAS.....	75
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	79
4.1 LIGANTES FOSFÍNICOS	79
4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO	83
4.2.1 Considerações sobre as sínteses	83
4.2.2 Análise Elementar.....	85
4.2.3 Condutividade Molar	85
4.2.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho	85
4.2.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ³¹ P{ ¹ H} e ¹ H.....	87
4.2.6 Voltametria Cíclica	95
4.2.7 Difração de raios X	99
REFERÊNCIAS.....	107
5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	111
5.1 LIGANTE DPPF E LIGANTES N-HETEROCICLICOS DOADORES NA QUIMICA DE COORDENAÇÃO	111
5.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO	114

5.2.1	Complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$: $[\text{Ru}(\text{mctz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ ($[\text{5a}]\cdot\text{PF}_6$) e $[\text{Ru}(\text{mcbtz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ ($[\text{5b}]\cdot\text{PF}_6$) ¹⁰	114
5.2.2	Voltametria Cíclica	122
5.2.3	Espectroeletrólquímica UV-Vis do complexo $[\text{Ru}(\text{mcbtz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ ($[\text{5b}]\cdot\text{PF}_6$) e do ligante Dppf.....	125
5.2.4	Estudos de modelagem molecular para a série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ – complexos $[\text{5a}]\cdot\text{PF}_6$ e $[\text{5b}]\cdot\text{PF}_6$	127
5.2.5	Difração de Raios X	129
	REFERÊNCIAS.....	135
	6 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	138
6.1	Complexos de Rutênio-Areno	138
6.2	RESULTADOS E DISCUSSÕES	144
6.2.1	Complexos da série $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$: $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mctz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$ ($[\text{6a}]\cdot\text{PF}_6$) e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mcbtz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$ ($[\text{6b}]\cdot\text{PF}_6$)	144
6.2.2	Voltametria Cíclica	152
6.2.3	Difração de raios X	156
	REFERÊNCIAS.....	162
	7 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	165
7.1	BACTERIOLOGIA.....	165
7.1.1	Crescimento Microbiano	167
7.2	a era pós-antibióticos – o uso de metais e Complexos metálicos na atividade antibacteriana	168
7.2	RESULTADOS E DISCUSSÃO	179
7.2.1	Determinação da concentração mínima inibitória (MIC) Visual (Método microdiluição em placa) e Determinação da concentração mínima inibitória bactericida (MBC)	179
7.2.2	% Inibição do crescimento microbiano determinada pela concentração mínima inibitória (MIC) (Método espectrofotométrico)	185
7.2.3	Método do disco de difusão	187
7.2.4	Método Time-kill.....	190
	REFERENCIA.....	193
	8 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	197
8.1	ANTIOXIDANTES BASEADOS EM METAIS	197
8.2	RESULTADOS E DISCUSSÃO	200

8.2.1 Atividade de sequestro do radical DPPH.....	200
8.2.2 Poder antioxidante redutor férrico (FRAP)	206
8.2.3 Poder de remoção do radical hidroxila (OH•)	210
REFERENCIAS.....	212
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	214
9.1 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	217
REFERÊNCIAS.....	218
ANEXO 1.....	234
ANEXO 2.....	235

CAPÍTULO 1-

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os íons metálicos estão naturalmente presentes em sistemas biológicos, assim metais como ferro, cálcio, cobre, zinco, sódio e potássio são conhecidos como elementos essenciais para a homeostase do corpo humano¹. Basicamente 24 elementos são essenciais para o homem², de acordo com a Tabela Periódica Médica (FIGURA 1), apresentada por Barry e Sadler². No entanto, além desses elementos, muitos outros também estão presentes em forma de elementos traços. Mesmo que alguns deles sejam geralmente considerados tóxicos, como selênio ou molibdênio, apresentam efeito benéfico quando presentes em concentrações muito baixas¹.

Porém, deve-se considerar que todos os elementos apresentam potencial para serem essenciais em usos terapêuticos. A partir da Tabela Periódica Médica, ainda é possível observar o uso de elementos não essenciais e essenciais para o desenvolvimento de medicamentos, como agentes de diagnósticos, agentes terapêuticos³, radiofármacos e terapia de quelação².

H																	He				
Li	Be															B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg															Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr				
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe				
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn				
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt													
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu					
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr					

FIGURA 1 - TABELA PERIÓDICA MÉDICA: ELEMENTOS ESSENCIAIS PARA O HOMEM (SÍMBOLOS EM FONTE BRANCA); RADIOISÓTOPOS MÉDICOS (PREENCHIDO VERDE); ELEMENTOS ATUALMENTE UTILIZADOS EM TERAPIA (PREENCHIDO AZUL) OU DIAGNÓSTICO (PREENCHIDO DE LARANJA). ELEMENTOS COM DUAS CORES DE PREENCHIMENTO, SÃO COMPOSTOS QUE SÃO CLINICAMENTE APROVADO OU ESTÃO EM ENSAIOS CLÍNICOS ATUAIS (POR EXEMPLO, LISTADOS EM [HTTP://WWW.CLINICALTRIALS.GOV/](http://www.clinicaltrials.gov/)).
FONTE: BARRY E SADLER².

Além disso, deve-se levar em consideração que não só o metal ou sua quantidade dentro da célula e no restante do organismo deve ser visto na biologia, mas também o ambiente de coordenação dos metais é crucial para se determinar o equilíbrio entre os efeitos benéficos e tóxicos. Um exemplo disso seria o uso da enzima citocromo C oxidase, a qual possui um centro Fe/Cu no seu local ativo para conversão de O_2 em H_2O . Isso destaca a importância da química de coordenação em sistemas biológicos¹.

Dentro desse contexto, a química de coordenação aparece como uma ferramenta para decodificar as interações de íons metálicos em células, bem como desenvolver novas drogas baseadas em íons metálicos. O campo da química medicinal à base de metais teve início no século XX, com a utilização do composto chamado Salvarsan® à base de arsênio, usado por um breve período no tratamento da sífilis².

Porém, foi em 1964, o marco mais importante da química inorgânica medicinal com a descoberta da atividade accidental do composto de coordenação conhecido como cisplatina [*cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$ (cis-diaminodicloroplatina (II)) (FIGURA 2)⁴. O mesmo foi aprovado em 1978, pelo FDA (Food and Drug Administration) para uso clínico, desempenhando um papel importante no tratamento do câncer de testículo, ovário, garganta, bexiga e esôfago⁵. Ainda hoje, a cisplatina é um dos fármacos antineoplásicos mais largamente utilizados, especialmente em câncer testicular, para o qual tem uma taxa de cura superior a 90%⁶.

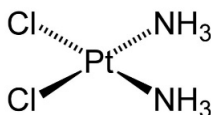


FIGURA 2 - ESTRUTURA DO COMPLEXO CIS-DIAMINODICLOROPLATINA II – CISPLATINA⁴.

FONTE: ROSENBERG E COLABORADORES⁴.

Desde então, houve um crescente interesse no estudo dos compostos de coordenação⁷⁻⁸. Uma das principais vantagens dos compostos à base de metais de transição é a alta variabilidade das estruturas possíveis e a diversidade de geometrias de coordenação, como, lineares, tetraédricas ou quadrado planar,

octaédricas ou no caso dos lantanídeos, os quais apresentam até nove ligantes (FIGURA 3)⁹.

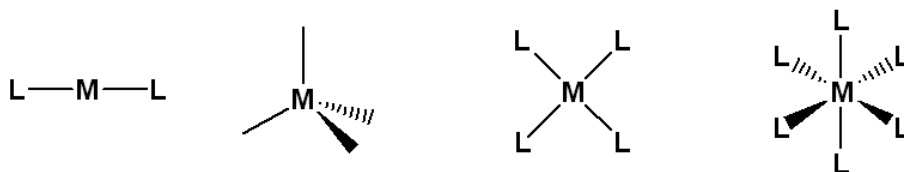


FIGURA 3 - EXEMPLOS DE GEOMETRIAS POSSÍVEIS DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO.

Além disso, os complexos metálicos apresentam algumas vantagens em relação aos compostos orgânicos para o desenvolvimento de fármacos, por exemplo, apresentam uma variedade de estados de oxidação acessíveis em sistemas biológicos, facilidade nas sínteses, e também a possibilidade de substituição de ligantes - L ^{10,11}.

Desde então, essa área de pesquisa está em constante desenvolvimento e os complexos metálicos estão sendo amplamente utilizados no tratamento de várias doenças, como úlceras de estômago (compostos de bismuto)⁷, diabetes (vanádio)¹², artrite reumatóide (ouro)¹, antimicrobianos (Ag)¹³, antimalária (Fe)² e câncer (platina)³. Também, um importante exemplo são os agentes de contraste de Ressonância Magnética de imagem (gadolínio ou compostos de ferro)⁸ ou como radiofármacos (^{99m}tecnécio, ⁶⁸galio ou ¹⁸⁶renio)².

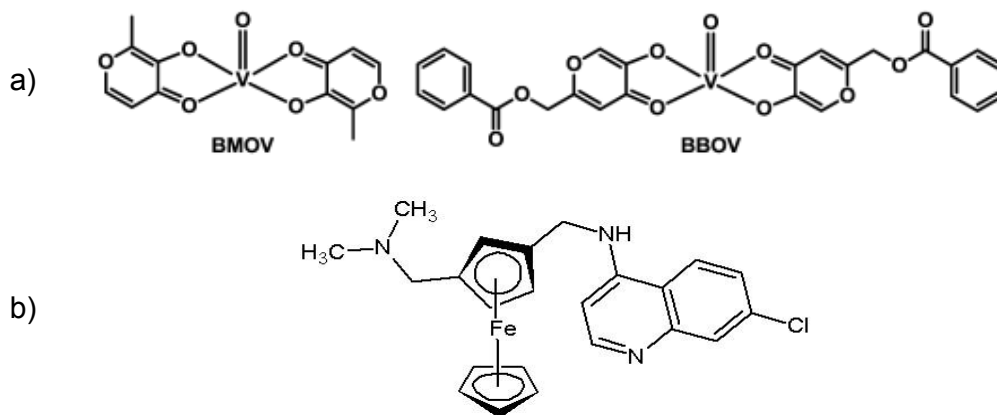


FIGURA 4 - COMPLEXOS METÁLICOS ESTUDADOS NO TRATAMENTO DE DIFERENTES DOENÇAS. A) COMPLEXOS DE VANÁDIO NO TRATAMENTO DE DIABETES. B) COMPLEXO DE FERROQUINA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA.

FONTE: ADAPTADO DE BARRY E SADLER².

1.1 COMPLEXOS DE RUTÊNIO NA MEDICINA

Dentre os metais da segunda série de transição destaca-se o íon rutênio, pois os complexos formados com esse metal vem demonstrando grande potencial no estudo e no desenvolvimento de novos fármacos¹⁴. Pois, tratando-se do rutênio, o mesmo possui três propriedades que o torna adequado para o uso medicinal: (I) uma química bem-comportada (complexos estáveis), podendo formar compostos com os mais distintos ligantes e com rotas sintéticas confiáveis; (II) através dos seus estados de oxidação II e III é capaz de possibilitar um mecanismo de ação diferente nas células¹⁴⁻¹⁵; (III) a capacidade de mimetizar o ferro em ligações com moléculas de importância biológica, como a transferrina e albumina^{16,17}.

Os primeiros estudos a respeito da atividade antitumoral de complexos de rutênio foram desenvolvidos por Michael Clarke na década de 1980, porém esses compostos foram inviáveis para uso clínico¹⁸. Entretanto, complexos conhecidos como NAMI-A e KP1019, desenvolvidos por Sava e Keppler, respectivamente, apresentam excelentes resultados como agentes anticancerígenos e estão em ensaios clínicos de fase II¹⁶.

O NAMI-A, [IMH][*trans*-RuCl₄(Im)(DMSO)] (FIGURA 5) (Im= imidazol) é um derivado do NAMI (acrônimo para *New Anti-tumor Metastasis Inhibitor*) (Na)[*trans*-RuCl₄(Im)(DMSO)] pela substituição do íon Na⁺ por ImH⁺ e foi o primeiro composto contendo rutênio utilizado em estudos clínicos¹³. O NAMI-A não só demonstrou possuir atividade antitumoral, como apresentou atividade antimetastática¹⁹. Em estudos pré-clínicos, a administração do NAMI-A em dosagens menores, porém frequentes, mostrou efeitos antimetastáticos maiores. Notavelmente, a ação do NAMI-A parece ser independente do tipo de tumor primário ou do estágio de desenvolvimento da metástase. Isso pode ser explicado devido ao fato de que o composto foi capaz não só de prevenir a formação de metástases, mas também de inibir o seu crescimento uma vez estabelecido^{16,20}.

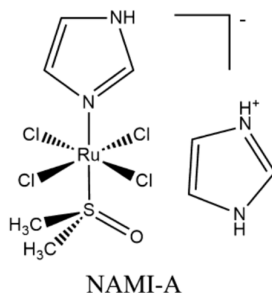


FIGURA 5 - ESTRUTURA DO COMPLEXO DENOMINADO NAMI-A³.
 FONTE: MEDICI E COLABORADORES³.

Estudos pré-clínicos em animais utilizando o composto NAMI-A apresentaram atividade seletiva contra as metástases pulmonares de uma variedade de tumores primários em ratos. Estudos toxicológicos em cães e camundongos revelaram uma toxicidade aceitável. A meia-vida calculada foi de aproximadamente 18 h. A toxicidade foi observada em concentrações superiores a 50 mg/kg/dia ¹⁶.

Os estudos clínicos de fase I utilizando o NAMI-A, tiveram o início em 1999 e foram relatados em 2004. Nesse estudo, 24 pacientes com uma grande variedade de tumores sólidos metastáticos (incluindo câncer colorretal, pulmonar, melanoma, ovariano e pancreático), e resistentes a terapias convencionais, foram tratados de acordo com um protocolo de escala de dose. Os pacientes receberam o NAMI-A através de uma perfusão intravenosa de 3 h, diariamente, durante 5 dias, a cada 3 semanas, doze níveis de dose foram administrados. Observou-se que a dose de 300 mg/m²/dia foi definida como a dose máxima tolerada recomendada para a fase II. Foi observado que um paciente com carcinoma de células não pequenas de pulmão (do inglês, *No Small Cell Lung Câncer – NSCLC*) em fase metastática progressiva atingiu estabilidade durante 21 semanas. O restante dos pacientes apresentou progressão da doença ¹⁶. Atualmente, o NAMI-A é usado na terapia de segunda linha na NSCLC metastático em combinação com Gencitabina ²¹.

O KP1019 (FIGURA 6), [IndH][*trans*-RuCl₄(Ind)₂] (Ind= Indazol), atualmente denominado FFC14a, caracteriza-se por quatro cloretos e dois doadores heterocíclicos ^{8, 22}. Em 1989, demonstrou-se que o KP1019 afetava o crescimento de células cancerígenas colorretais induzidas quimicamente nos ratos. Mais recentemente, esse composto apresentou atividade *in vivo* em

células quimiorresistente - MAC15A (câncer de cólon). Além disso, apresentou características clássicas de atividade citotóxica em todos os estudos pré-clínicos realizados. O KP1019, e o seu sal de sódio mais solúvel KP1339, foram submetidos a estudos clínicos em seres humanos. O KP1019 já completou fase clínica II, o mesmo foi administrado com dose plena em pacientes a partir de 25 mg/paciente até a dose de 600 mg/paciente, devido a problemas de solubilidade do composto. A farmacocinética *in vivo* (incluindo seres humanos) é muito próxima do NAMI-A, seja em termos de interação com proteínas ou de tempo de meia-vida de eliminação no sangue ²¹.

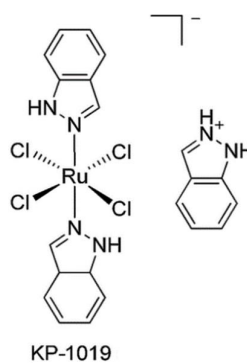


FIGURA 6 - ESTRUTURA DO COMPLEXO DENOMINADO KP1019.
FONTE: MEDICI E COLABORADORES ³.

1.2 LIGANTES TIAZOLINAS

As tiazolinas (FIGURA 7) são compostos orgânicos heterocíclicos de 5 membros com átomos de enxofre e nitrogênio nas posições 1 e 3 do anel aromático (FIGURA 7), podendo apresentar ou não uma ligação dupla na posição 4. As tiazolinas são análogas às oxazolinas, nas quais o enxofre do anel é substituído por um oxigênio²³.



FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO DO GRUPAMENTO DA TIAZOLINA: (A) COM E (B) SEM INSATURAÇÃO NA POSIÇÃO 4.

Em relação à aplicabilidade, as tiazolinas vêm demonstrando ampla aplicação biológica, tanto no campo médico quanto acadêmico. Anéis tiazolínicos são encontrados em um grande número de produtos naturais biologicamente ativos e também em produtos sintéticos²⁴. Assim, desempenham papel fundamental na atividade de diversos compostos, como os antibióticos (penicilina e bacitracina), vitaminas (tiamina), antimicrobianos (sulfatiazóis), medicamentos para o tratamento do vírus HIV (ritonavir - Novir®)²⁵, além de produtos naturais utilizados no tratamento do câncer (epotilonas A e B) (FIGURA 8)²⁴⁻²⁶.

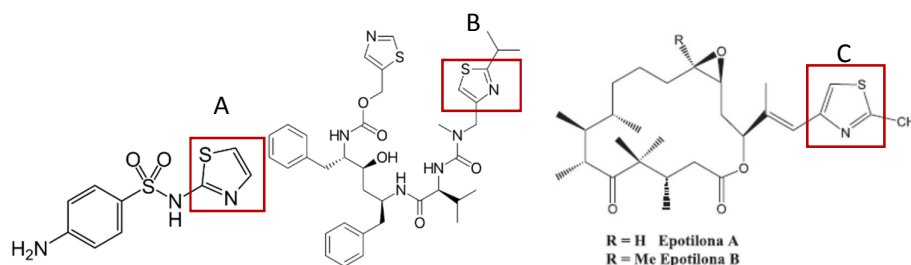


FIGURA 8 - ESTRUTURA QUÍMICA DOS COMPOSTOS: SULFATIAZOL (A), RITONAVIR (B) E EPOTILONAS A E B (C).

FONTE: ADAPTADO DE SOUZA E COLABORADORES²⁶.

Dentre as substâncias comerciais derivadas de tiazolinas, cabe destacar a *Bacitracina*® (FIGURA 9), um antibacteriano de amplo espectro e que contém o anel 2-tiazolina. Uma característica interessante desse antibiótico é o fato de que quando coordenado ao íon Zn(II) tem função aumentada em relação a sua atividade antibacteriana²⁴.

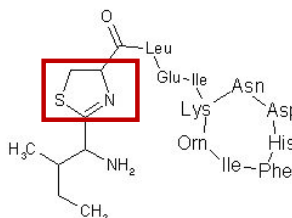


FIGURA 9 - ESTRUTURA DA *BACITRACINA*®.
FONTE: GARBARCZYK E COLABORADORES²⁴.

Quando se trata do uso das tiazolinas como ligantes na química de coordenação, observa-se que devido à disposição dos átomos de nitrogênio e enxofre no ciclo, os ligantes não são capazes de se coordenar ao metal na forma

bidentada. Entretanto, grupamentos tiazolínicos substituídos na posição 2, como grupos amino ou mercapto, possibilitam a coordenação ao metal através de dois átomos doadores (FIGURA 10) ²⁷.

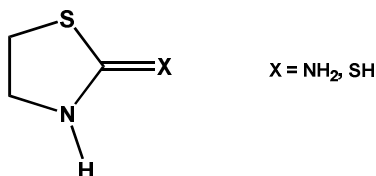


FIGURA 10 - SUBSTITUIÇÃO DA TIAZOLINA NA POSIÇÃO 2.

Uma das principais características desses ligantes é sofrer tautomeria, ou seja, podem encontrar-se tanto na forma tiona quanto na forma tiol, ou ainda desprotonados na forma tiolato ou tionato²⁷. Tais formas tautométricas podem ser observadas em alguns exemplos da FIGURA 11a²⁷, para ligantes 2-mercaptotiazolina (mctz) e 2-mercaptobenzotiazolina (mcbtz). Tanto na forma protonada quanto desprotonada, a coordenação destes ligantes é possibilitada por meio de vários modos de coordenação com um ou mais centros metálicos²⁸. Como, por exemplo, na FIGURA 11b são representados os possíveis modos de coordenação de ligantes N-S. O modo (I) apresenta a forma monodentada, através da coordenação via S; (II) a forma monodentada via N; (III) em ponte por meio do S com dois centros metálicos; (IV) em ponte através do S e N; e (V) coordenando-se na forma bidentada via S e N²⁹.

Além disso, os dois átomos doadores nesse tipo de ligante, o átomo de enxofre, que é considerado uma base macia e o átomo de nitrogênio que é considerado uma base intermediária a dura, podem de se coordenar a centros metálicos macios ou duros³⁰, sendo, essa uma característica importante na química de coordenação desses ligantes.

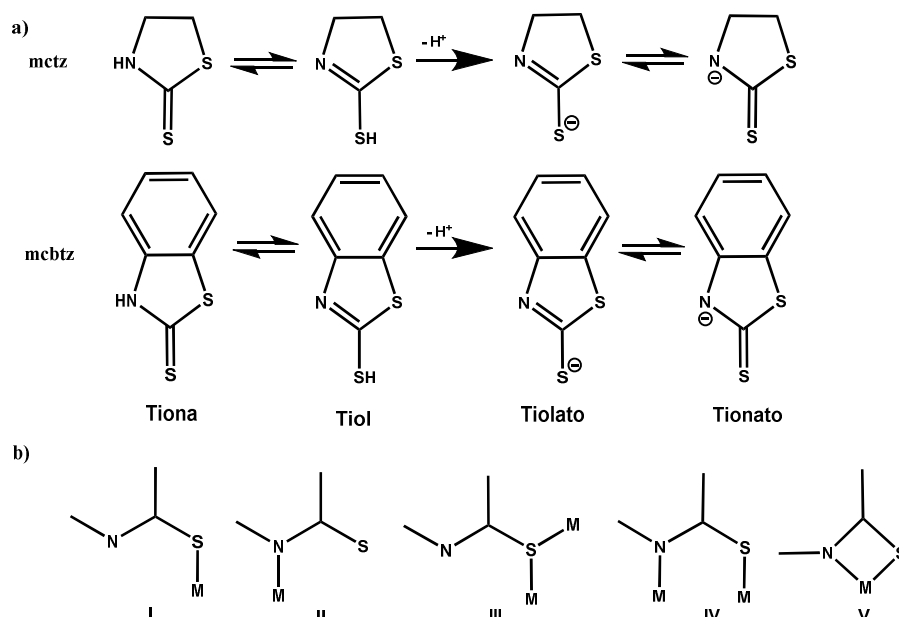


FIGURA 11 - A) FORMAS TAUTOMÉRICAS PARA OS LIGANTES 2-MERCAPTOTIAZOLINA E 2-MERCAPTOBENZOTIAZOLINA³¹. B) MODOS DE COORDENAÇÃO DE LIGANTES N-S, MODO (I) MONODENTADO VIA S; MODO (II) MONODENTADO VIA N; EM PONTE POR MEIO DO S E DOIS METAIS; MODO (IV) EM PONTE POR MEIO S E N; E FORMA (V) BIDENTADA VIA DOIS ÁTOMOS.
FONTE: ADAPTADO DE AKRIVOS³².

Em 2001, Akrivos³² apresentou uma revisão sobre a química de coordenação de ligantes tionas, tionatos e tiolatos. Porém, o principal autor que apresentou a maior contribuição nessa área foi Eric Raper, com quatro revisões sobre ligantes N-S, demonstrando a coordenação com diferentes metais, como Pd^{2+} , Ni^{2+} , Pt^{2+} , Cu^+ , Co^{2+} ,²⁷ entre outros. Basicamente, Raper estudou as propriedades da coordenação de diversos complexos, como ML_2X_4 e $[\text{ML}_4]\text{X}_4$, em que M: Pd^{2+} , Pt^{2+} , Co^{2+} e o ligante estudado foi a 2-mercaptotiazolidina e o X: Cl, Br e I³⁴.

Especificamente, o ligante 2-mercaptobenzotiazolina (mcbtz) destaca-se na química de coordenação, pois pertence a uma ampla família de derivados de tiazolinas, sendo que a grande maioria destes podem ser encontrados em produtos farmacêuticos³⁵.

Estes compostos são relatados quanto às suas atividades antimicrobianas e antifúngicas. Esses derivados também são conhecidos por possuírem atividade antitubercular, antiinflamatória, antitumoral, antiparkinsoniana, anti-helmíntica, e anti-hipertensiva³⁶. Dessa forma, muitos grupos de pesquisa vêm estudando esse tipo de ligantes para intensificar a atividade propiciada pelo

efeito sinérgico do ligante com o centro metálico, e também a química de coordenação desses ligantes.

Por exemplo, Ozuturk e colaboradores³⁷ tem estudado tanto a parte química, quanto biológica de complexos de antimônio (III) com derivados de tiazolinas e halogênios^{38-37, 39a,b}. O complexo $[SbBr_3(MMCBTZ)_2]$ (FIGURA 12)³⁷, em que MMCBTZ é o ligante metil-2-mercaptotiazolina, destacou-se entre os complexos estudados. O mesmo foi avaliado quanto à sua citotoxicidade *in vitro* contra células de leiomiossarcoma (LMS), pelo ensaio MTT - proliferação celular. O resultado obtido de IC_{50} (média da inibição de um composto em 50 %) foi de $20,2 \pm 3,7 \mu\text{Mol L}^{-1}$. Tal composto apresentou resultado satisfatório e melhor do que encontrado para a cisplatina (droga padrão) ($25 \mu\text{Mol L}^{-1}$)³⁷.

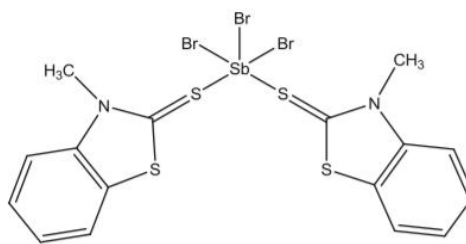


FIGURA 12 - ESTRUTURA DO COMPLEXO $[SbBr_3(MMCBTZ)_2]$.
FONTE: OZUTURK E COLABORADORES³⁷.

Recentemente, Basiak e colaboradores⁴⁰ divulgaram um trabalho utilizando o ligante 2-mercaptobenzotiazolina (mcbtz) que atua na forma de quelante ou em ponte com o trimetil-Gálio (III) (Me_3Ga) e com o Trimetil-Índio (III) (Me_3In). Neste estudo, a formação de complexos quelantes mononucleares do tipo $Me_2M(mcbtz)$ ($M = Ga, In$) foi observada em soluções e determinada espectroscopicamente. Porém, com a cristalização do material observou-se a formação de complexos dinucleares não simétricos e incomuns, do tipo $Me_4M_2(mcbtz)_2$, nos quais um metal está ligado a dois átomos de enxofre e o outro a dois átomos de nitrogênio⁴⁰ (FIGURA 13), fato interessante para a química de coordenação de tais ligantes.

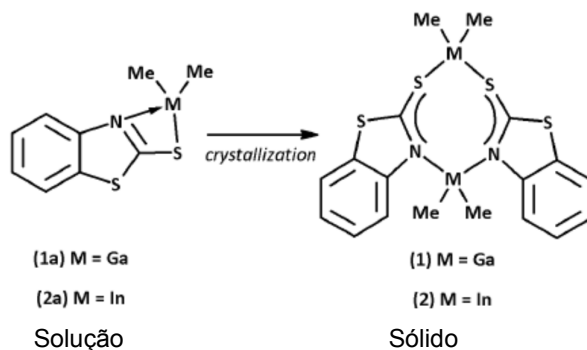


FIGURA 13 – ESTRUTURAS MONONUCLEARES DO TIPO $\text{Me}_2\text{M}(\text{mctz})$ ($\text{M} = \text{Ga}, \text{In}$) E APÓS A RECRISTALIZAÇÃO FORMANDO $\text{Me}_4\text{M}_2(\text{mctz})_2$.

FONTE: BASIAK E COLABORADORES⁴⁰.

O ligante 2-mercaptotiazolina (mctz) também é muito atrativo para a química de coordenação, esse ligante doador N-S vem sendo estudado em sistemas biológicos coordenados a metais de transição, como por exemplo Ru^{2+} ^{31,41}, Pt^{2+} e Pd^{2+} ⁴². Recentemente, Corrêa e colaboradores reportaram a síntese, caracterização e a atividade biológica de complexos de rutênio (II) contendo o ligante 2-mercaptotiazolina. Dentre os complexos estudados, destaca-se o complexo $[\text{Ru}(\text{mctz})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$, (em que PPh_3 = trifenilfosfina e a bipy = 2,2'-bipiridina) (FIGURA 14A), o qual apresentou elevada atividade biológica em testes contra células cancerígenas de próstata DU-145. Além disso, esse complexo apresentou alta atividade antiparasitária contra *Trypanosoma cruzi*. Ainda, observaram-se resultados satisfatórios quando o complexo foi combinado com o benzonidazol, droga usada no tratamento da doença de Chagas, atuando de forma sinérgica (FIGURA 14B). Também, foi demonstrado que o complexo estudado causou a morte celular do parasita por meio de necrose.⁴³

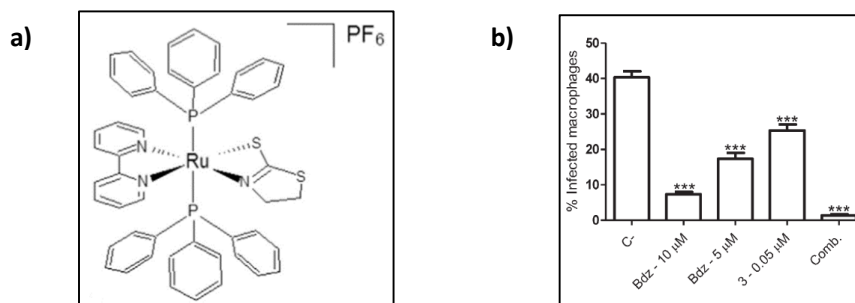


FIGURA 14 - A) ESTRUTURA DO COMPLEXO $[\text{Ru}(\text{mctz})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$. B) GRÁFICO DA PORCENTAGEM DE INFECÇÃO DE MACRÓFAGOS PELA ATIVIDADE DOS COMPOSTOS: BENZONIDAZOL (10 $\mu\text{MOL L}^{-1}$ E 5 $\mu\text{MOL L}^{-1}$), COMPLEXO (DENOMINADO 3) A 0,05 $\mu\text{MOL L}^{-1}$ E A COMBINAÇÃO DO BENZONIDAZOL COM O COMPLEXO 3.

FONTE: CORRÊA E COLABORADORES⁴³.

Em 2015, nosso grupo de pesquisa divulgou a síntese, caracterização e o estudo biológico de dois complexos inéditos de rutênio do tipo: *cis*-[Ru(N-S)₂(PPh₃)₂] (em que N-S: 2-mercaptotiazolina (mctz) (FIGURA 15); 2-mercaptobenzotiazolina (mcbtz) e PPh₃= trifenilfosfina). Nesse trabalho foi demonstrada a coordenação dos ligantes na forma bidentada por meio dos átomos N-S, comprovado pela estrutura de raios X. Também foi apresentada a reatividade dos compostos formados com o solvente DMSO, sendo que foi possível constatar que o complexo [Ru(mctz)₂(PPh₃)₂] foi mais reativo do que o complexo [Ru(mcbtz)₂(PPh₃)₂] em 48 h de teste.

Além disso, os novos complexos foram estudados em relação a citotoxicidade contra células humanas de HeLa (células de câncer do colo de útero) e MCF-7 (células de câncer de mama), e não demonstraram efeito contra essas linhagens estudadas. Ainda, foram avaliados quanto as suas atividades antibacterianas frente a duas cepas de bactérias, *Escherichia coli* (Gram-negativa) e *Bacillus subtilis* (Gram-positiva), pelo método disco de difusão (FIGURA 16). Os resultados apontaram atividade promissora, principalmente para o complexo *cis*-[Ru(mctz)₂(PPh₃)₂] na concentração de 2 %, formando um halo de inibição de 15 mm para *E. coli* e 21 mm para *B. subtilis*. Já o complexo *cis*-[Ru(mcbtz)₂(PPh₃)₂] apresentou valores de 9 mm e 11 mm, para as mesmas cepas e condições. Assim, foi comprovada a atividade antibacteriana, bem como a baixa toxicidade às células eucariontes, revelando uma nova série de compostos seletivos a organismos procariontes ³¹.

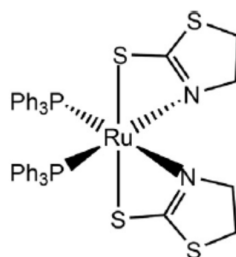


FIGURA 15 - ESTRUTURA DO COMPLEXO *cis*-[Ru(mctz)₂(PPh₃)₂].
FONTE: APPELT E COLABORADORES ³¹.

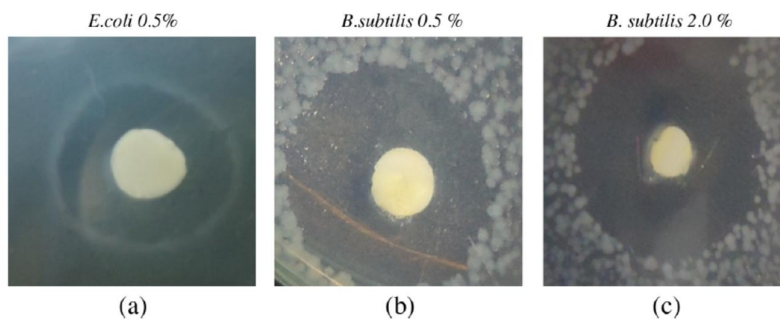


FIGURA 16 – HALO DE INIBIÇÃO FORMADO PELO COMPLEXO $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ FRENTE AS BACTÉRIAS ESTUDADAS NAS CONCENTRAÇÕES DE 0,5 E 2,0%.
FONTE: APPELT E COLABORADORES ³¹.

REFERÊNCIAS

1. Bertrand, B.; Casini, A., A golden future in medicinal inorganic chemistry: the promise of anticancer gold organometallic compounds. *Dalton Transactions* **2014**, 43 (11), 4209-4219.
2. Barry, N. P. E.; Sadler, P. J., Exploration of the medical periodic table: towards new targets. *Chemical Communications* **2013**, 49 (45), 5106-5131.
3. Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G.; Zoroddu, M. A., Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 284, 329-350.
4. Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T., Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* **1965**, 205 (4972), 698-699.
5. Wong, E.; Giandomenico, C. M., Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chem. Rev.* **1999**, 99 (9), 2451-2466.
6. Zhang, C. X.; Lippard, S. J., New metal complexes as potential therapeutics. *Current Opinion in Chemical Biology* **2003**, 7 (4), 481-489.
7. Gasser, G.; Metzler-Nolte, N., The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology* **2012**, 16 (1-2), 84-91.
8. Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Arion, V. B.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K., Antitumour metal compounds: more than theme and variations. *Dalton Transactions* **2008**, 0 (2), 183-194.
9. Shriver, D. F.; Atkins, P. W.; Langford, C. H., *Química inorgánica*. Reverté: 1998.
10. Serment-Guerrero, J.; Cano-Sanchez, P.; Reyes-Perez, E.; Velazquez-Garcia, F.; Bravo-Gomez, M. E.; Ruiz-Azuara, L., Genotoxicity of the copper antineoplastic coordination complexes casiopeinas®. *Toxicology in Vitro* **2011**, 25 (7), 1376-1384.
11. Beraldo, H., Tendências atuais e as perspectivas futuras da química inorgânica. *Ciência e Cultura* **2011**, 63, 29-32.
12. Thompson, K. H.; Orvig, C., Design of vanadium compounds as insulin enhancing agents. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2000**, (17), 2885-2892.
13. Markowska, A.; Kasprzak, B.; Jaszczynska-Nowinka, K.; Lubin, J.; Markowska, J., Noble metals in oncology. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)* **2015**, 19 (4), 271-5.
14. Brabec, V.; Nováková, O., DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* **2006**, 9 (3), 111-122.
15. (a) Allardyce, C. S.; Dyson, P. J., Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. *Platinum Metals Review* **2001**, 45 (2), 62-69; (b) Kamatchi, T. S.; Chitrapriya, N.; Lee, H.; Fronczek, C. F.; Fronczek, F. R.; Natarajan, K., Ruthenium(II)/(III) complexes of 4-hydroxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid with PPh₃/AsPh₃ as co-ligand: Impact of oxidation state and co-ligands on anticancer activity in vitro. *Dalton Transactions* **2012**, 41 (7), 2066-2077.

16. Antonarakis, E. S.; Emadi, A., Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? *Cancer chemotherapy and pharmacology* **2010**, 66 (1), 1-9.
17. Levina, A.; Mitra, A.; Lay, P. A., Recent developments in ruthenium anticancer drugs. *Metallomics : integrated biometal science* **2009**, 1 (6), 458-70.
18. Clarke, M. J.; Bitler, S.; Rennert, D.; Buchbinder, M.; Kelman, A. D., Reduction and Subsequent Binding of Ruthenium Ions Catalyzed by Subcellular Components. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1980**, 12 (1), 79-87.
19. Sava, G.; Clerici, K.; Capozzi, I.; Cocchietto, M.; Gagliardi, R.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Perbellini, A., Reduction of lung metastasis by ImH[trans-RuCl₄(DMSO)Im]: mechanism of the selective action investigated on mouse tumors. *Anticancer Drugs* **1999**, 10 (1), 129-38.
20. Kostova, I., Ruthenium complexes as anticancer agents. *Current medicinal chemistry* **2006**, 13 (9), 1085-107.
21. Bergamo, A.; Gaiddon, C.; Schellens, J. H. M.; Beijnen, J. H.; Sava, G., Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2012**, 106 (1), 90-99.
22. Keppler, B. K.; Berger, M. R.; Heim, M. E., New tumor-inhibiting metal complexes. *Cancer Treatment Reviews* **1990**, 17 (2-3), 261-277.
23. Betz, A.; Yu, L.; Reiher, M.; Gaumont, A.-C.; Jaffrès, P.-A.; Gulea, M., (N,N) vs. (N,S) chelation of palladium in asymmetric allylic substitution using bis(thiazoline) ligands: A theoretical and experimental study. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693 (15), 2499-2508.
24. Garbarczyk, J.; Kamyszek, G.; Boese, R., Crystal structure and conformational analysis of 2-thioamide derivatives of thiazole. *Journal of Molecular Structure* **1999**, 479 (1), 21-30.
25. Souza, M. V. N. d.; Almeida, M. V. d., Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. *Química Nova* **2003**, 26, 366-372.
26. Souza, M. V. N. d.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R., Métodos de obtenção e aplicações sintéticas de tiazóis, uma importante classe de compostos heterocíclicos. *Química Nova* **2005**, 28, 78-83.
27. Raper, E. S., Complexes of heterocyclic thione donors. *Coordination Chemistry Reviews* **1985**, 61, 115-184.
28. Lobana, T. S.; Kaur, P.; Kaur, A.; Butcher, R. J., Metal Derivatives of Heterocyclic-2-thiones: Crystal Structures of [Bis(diphenylphosphanyl)propane][bis(pyrimidine-2-thiolato)]ruthenium(II) and [Bis(diphenylphosphanyl)methane][bis(pyridine-2-thiolato)]ruthenium(II). *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **2012**, 638 (1), 195-200.
29. Akrivos, P. D., Recent studies in the coordination chemistry of heterocyclic thiones and thionates. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, 213, 181-210.
30. Chattopadhyay, S. K.; Ghosh, S., A study of Ru(II) complexes of some selected N□S donors. *Inorganica Chimica Acta* **1987**, 131 (1), 15-20.
31. Appelt, P.; Fagundes, F. D.; Facchin, G.; Gabriela Kramer, M.; Back, D. F.; Cunha, M. A. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; de Araujo, M. P., Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolines as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, 436, 152-158.
32. Akrivos, P. D., Recent studies in the coordination chemistry of heterocyclic thiones and thionates. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, 213 (1), 181-210.

33. Raper, E. S.; Jordan, B. M.; Creighton, J. R., Thermal analysis of heterocyclic thione donor complexes. Part V. Nickel(II) complexes of imidazolidine-2-thione. *Thermochimica Acta* **1983**, 65 (1), 135-141.
34. Raper, E. S.; Britton, A. M.; Creighton, J. R., Thermal analysis of heterocyclic thione donor complexes. *Thermochimica Acta* **1989**, 146, 241-249.
35. Kuciński, K.; Hreczycho, G., Ruthenium-catalyzed hydrosilylation of C=N bond in benzothiazole. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 846, 321-325.
36. Azam, M. A.; Suresh, B., Biological Activities of 2-Mercaptobenzothiazole Derivatives: A Review. *Scientia Pharmaceutica* **2012**, 80 (4), 789-823.
37. Ozturk, I. I.; Metsios, A. K.; Filimonova-Orlova, S.; Kourkoumelis, N.; Hadjikakou, S. K.; Manos, M.; Tasiopoulos, A. J.; Karkabounas, S.; Milaeva, E. R.; Hadjiliadis, N., Study on single crystal structure of the antimony(III) bromide complex with 3-methyl-2-mercaptobenzothiazole and biological activity of some antimony(III) bromide complexes with thioamides. *Medicinal Chemistry Research* **2012**, 21 (11), 3523-3531.
38. Ozturk, I. I.; Hadjikakou, S. K.; Hadjiliadis, N.; Kourkoumelis, N.; Kubicki, M.; Baril, M.; Butler, I. S.; Balzarini, J., Synthesis, Structural Characterization, and Biological Studies of New Antimony(III) Complexes with Thiones. The Influence of the Solvent on the Geometry of the Complexes. *Inorganic Chemistry* **2007**, 46 (21), 8652-8661.
39. Ozturk, I.; Filimonova, S.; Hadjikakou, S. K.; Kourkoumelis, N.; Dokorou, V.; Manos, M. J.; Tasiopoulos, A. J.; Barsan, M. M.; Butler, I. S.; Milaeva, E. R.; Balzarini, J.; Hadjiliadis, N., Structural Motifs and Biological Studies of New Antimony(III) Iodide Complexes with Thiones. *Inorganic Chemistry* **2010**, 49 (2), 488-501.
40. Basiak, D.; Ziemkowska, W.; Socha, P.; Dobrzycki, Ł.; Ochal, Z.; Pindelska, E., Coordination modes of 2-mercapto-1,3-benzothiazolate in gallium and indium complexes. *Journal of Coordination Chemistry* **2017**, 70 (9), 1528-1535.
41. Von Poelhsitz, G.; Bogado, A. L.; Lião, L. M.; Ferreira, A. G.; Castellano, E. E.; Ellena, J.; Batista, A. A., Dependence of the product on the P-P ligand in reactions of [RuCl₃(NO)(P-P)] complexes (P-P = aromatic diphosphines) with 2-mercaptopyridine. *Polyhedron* **2010**, 29 (1), 280-287.
42. (a) Bergamini, F. R. G.; Abbehausen, C.; Magalhães, A.; Lustri, W. R.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Corbi, P. P., Synthesis, spectroscopic studies, and preliminary antibacterial assays of a palladium(II) complex with 2-mercaptothiazoline. *Journal of Coordination Chemistry* **2011**, 64 (17), 3092-3101; (b) Tang, X.-Y.; Li, H.-X.; Chen, J.-X.; Ren, Z.-G.; Lang, J.-P., Synthetic and structural chemistry of groups 11 and 12 metal complexes of the zwitterionic ammonium thiolate ligands. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, 252 (18), 2026-2049.
43. Corrêa, R. S.; da Silva, M. M.; Graminha, A. E.; Meira, C. S.; Santos, J. A. F. d.; Moreira, D. R. M.; Soares, M. B. P.; Von Poelhsitz, G.; Castellano, E. E.; Bloch Jr, C.; Cominetti, M. R.; Batista, A. A., Ruthenium(II) complexes of 1,3-thiazolidine-2-thione: Cytotoxicity against tumor cells and anti-Trypanosoma cruzi activity enhanced upon combination with benznidazole. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2016**, 156, 153-163.

CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Este trabalho faz parte de uma linha de pesquisa no nosso grupo que desenvolve compostos de coordenação como potenciais agentes anti-bacterianos, anti-tumorais, anti-oxidantes, entre outras. Dessa forma, considerando as propriedades terapêuticas tanto do ligante quanto do centro metálico, a nossa intenção é sintetizar e caracterizar complexos inéditos de rutênio (II) contendo ligantes tiazolinas doadores (2-mercaptotiazolina – **mctz (a)** e 2-mercaptobenzotiazolina – **mcbtz (b)**), ligantes fosfínicos e não-fosfínicos visando a aplicação dos complexos sintetizados em ensaios biológicos.

2.1.1 Objetivos Específicos

2.1.1.1 Capítulo 4

- Sintetizar uma série de complexos inéditos de rutênio(II) com ligantes N-S doadores (mctz = 2-mercaptotiazolina (**a**) e mcbtz = 2-mercaptobenzotiazolina (**b**) (FIGURA 17), utilizando precursores contendo ligantes fosfínicos: $[\text{RuCl}_2(\text{PR}_3)]$ ($\text{R}=\text{ph};p\text{-tol}$), *cis*- $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{PPh}_3)_2]$, *cis*- $[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{PPh}_3)_2]$.

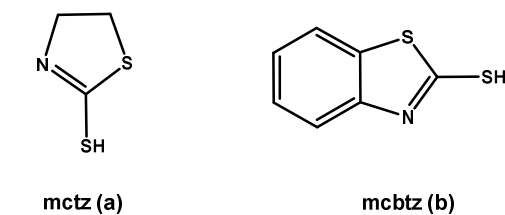


FIGURA 17 - LIGANTES TIAZOLINAS.

- Caracterizar esses complexos através das técnicas de Ressonância magnética nuclear de fósforo -RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}^1\}$ e hidrogênio $\{\text{H}^1\}$, espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, voltametria cíclica (VC),

análise elementar, condutividade e quando possível por difração de raios X de monocristal.

2.1.1.2 Capítulo 5

- Sintetizar uma série de complexos catiônicos de rutênio(II) com ligantes tiazolinas (FIGURA 17), utilizando o precursor fosfínico *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)].
- Caracterizar os complexos [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆ através das técnicas de RMN de ³¹P{H¹} e H¹, IV, UV-Vis, VC, análise elementar, condutividade e quando possível por difração de raios X de monocristal.
- Realizar o estudo de modelagem molecular dos complexos em nível de Teoria do Funcional de Densidade (DFT, do inglês Density Functional Theory) avaliando a estrutura dos mesmos comparativamente com dados obtidos na voltametria cíclica.
- Ainda, caracterizar esses complexos por espectroeletrólítica correlacionando com os resultados obtidos na voltametria cíclica e no cálculo teórico.

2.1.1.3 Capítulo 6

- Sintetizar complexos de rutênio(II) com ligantes tiazolinas (FIGURA 17), utilizando o precursor [RuCl₂(ampy)(η⁶-*p*-cimeno)]PF₆.
- Caracterizar esses complexos através das técnicas de RMN de ³¹P{H¹} e H¹, IV, UV-Vis, VC, análise elementar, condutividade, e quando possível por difração de raios X de monocristal.

2.1.1.4 Capítulo 7

- Avaliar a atividade antibacteriana *in vitro* dos complexos sintetizados pelo método da concentração mínima inibitória (MIC), bem como dos ligantes livres, frente as cepas de bactérias da classe *Gram-negativas*: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853);

e da classe de bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25932), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) e *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228).

- Avaliar a atividade antibacteriana *in vitro* pelo método da concentração mínima bactericida (MBC) dos complexos que tenham apresentado resultados de MIC.
- Avaliar a atividade antibacteriana *in vitro* pelo método do disco de difusão para os complexos catiônicos: $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ contra cepas gram-positivas. Também, avaliar o tempo de morte (*time-kill*) desses complexos catiônicos frente as cepas *Staphylococcus aureus* (ATCC 25932) e *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228).

2.1.1.5 Capítulo 8

- Avaliar a atividade antioxidante dos complexos catiônicos: $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$, pelo método sequestrante do radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil); determinação do poder de redução do íon ferro, FRAP (do inglês *Ferric Reducing Antioxidant Power*); e remoção do radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$).

CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 REAGENTES QUÍMICOS E INSTRUMENTAÇÃO

3.1.1 Obtenção da Atmosfera Inerte – Argônio

Todas as reações foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio (White Martins), o qual foi purificado através de coluna de óxido de manganês II, coluna de sílica e cloreto de cálcio. A FIGURA 18, representa simplificadaamente uma linha de gás/vácuo, também chamada “Schlenk line”, com um frasco Schlenk.

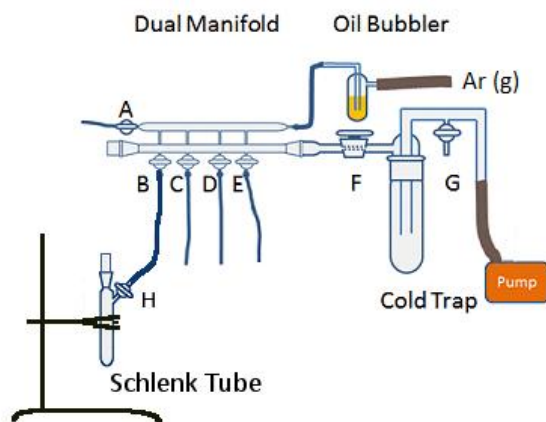


FIGURA 18 - ILUSTRAÇÃO DE UMA LINHA DE SCHLENK¹.

3.1.2 Reagentes Químicos

Os solventes de grau analítico metanol (MeOH), diclorometano (DCM), hexano, éter etílico, tolueno, isopropanol, tetraidrofurano (THF) e etanol (EtOH) foram previamente tratados como descritos na literatura ². O $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ foi fornecido pela Johnson Matthey Ltda; os ligantes 2-mercaptobenzotiazolina e 2-mercaptotiazolina são de procedência da Eastman Kodak; os ligantes fosfínicos: 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno) (dppf), trifenilfosfina (PPh_3), tri-*p*-toluilfenilfosfina ($\text{P}\{\text{ptol}\}$), 1,4-bis(difenilfosfino)butano)(dppb), 1,3-bis(difenilfosfino)propano) (dppp), 1,2-bis(difenilfosfino) etano) (dppe) e bis(2-difenilfosfino)fenil)éter (DPEphos) são de procedência da Sigma/Aldrich. O

restante dos reagentes utilizados: 2-aminometil-piridina (ampy) (Aldrich), PTBA (FlukaPurum), ferroceno (Aldrich), trietilamina (Aldrich), clorofórmio deuterado e diclorometano deuterado (Cambridge Isotope Laboratories, In.), benzeno (Reagen), dimetilsufóxido (Carlo Erba), dimetilsulfóxido (Synth), brometo de potássio (Synth), 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (Sigma-Aldrich) foram utilizados sem tratamento prévio.

3.1.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

As análises de espectroscopia vibracional da região do infravermelho foram realizadas no espectrofotômetro Excalibur BIO-RAD 3500 GX e BOMEM na região entre 400 cm^{-1} e 4000 cm^{-1} . As amostras foram analisadas em pastilhas de brometo de potássio (KBr) como dispersante. Os equipamentos utilizados estão disponíveis no Departamento de Química da UFPR (DQUI-UFPR).

3.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ foram obtidos no espectrômetro BRUKER Model DQUI 200 MHz, 4,7 Tesla. As soluções foram preparadas utilizando o solvente específico para cada composto e para cada análise, pois para o RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ não foi necessário utilizar solvente deuterado. Os deslocamentos químicos (em ppm) foram determinados em relação ao ácido fosfórico (H_3PO_4 – 85%), o qual estava presente em uma solução de D_2O contida no interior de um capilar de 50 mm de comprimento e 1 mm de diâmetro, inserido na amostra preparada para análise. Para os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ os espectros foram obtidos em um espectrômetro BRUKER Model DRX 400 MHz; 9,4 Tesla NMR, disponível no Departamento de Bioquímica da UFPR (DQBIO - UFPR). As amostras para análises de RMN de ^1H e HMBC (^1H – ^{31}P), foram solubilizadas em 500 μL de diclorometano deuterado (CD_2Cl_2). Os deslocamentos químicos (em ppm) nos espectros de RMN de ^1H foram determinados em relação ao tetrametilsilano (TMS).

3.1.5 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Vis

Os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ foram analisados na região do UV-Vis por espectrofotômetro Shimadzu UV 2401 PC, utilizando cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm, localizado DQUI-UFPR. Foi preparada uma solução estoque de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ para cada complexo em CH_2Cl_2 . Os valores de absorvidade molar (ϵ) foram calculados segundo a lei de Lambert - Beer, por meio de várias medidas sucessivas de absorbância em um determinado comprimento de onda, para soluções em diferentes concentrações. A aquisição dos espectros foi realizada na região de 190 a 1100 nm.

3.1.6 Análise por Espectrometria de Massas e Análise Elementar

Os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ foram analisados por espectrometria de massas em um Equipamento: Q-Exactive (Thermo Scientific, Bremen, Alemanha)ESI (+) – Electrospray, modo positivo. Scan range (m/z): 900 – 1000, Spray Voltage: 4.0 k, Temperatura do Capilar: 250 °C, S-LENS RF Level: 50. Adição de 0.1% de ácido fórmico à amostra solubilizada em 1 mL de metanol. As medidas foram realizadas no Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas - LaCEM Instituto de Química - Universidade Federal de Goiás (UFG).

Os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ foram analisados pelos seus percentuais de carbono, nitrogênio, hidrogênio e enxofre. As análises foram realizadas UFG, no equipamento Thermo Scientific Flash 2000 Series.

3.1.7 Medidas de Condutividade Molar

Os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$, foram analisados quanto a sua condutividade molar na concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Foi utilizado um condutivímetro DIGIMED DM-31, previamente calibrado com a solução padrão de 146,39 $\mu\text{S/cm}$ ($\pm 0,5 \%$, 25°C), provido de uma célula de platina com constante igual a 1,073.

3.1.8 Voltametria Cíclica

Análises de voltametria cíclica foram realizadas para os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})_2]$ (exceto para os complexos com o ligante $\text{P-P} = \text{dppe}$). Foi utilizado um potenciostato Palm-Sens[®], em célula eletroquímica convencional de três eletrodos: eletrodo de trabalho e contra-eletrodo de platina, e como eletrodo de referência Ag/AgCl . Utilizou-se como eletrólito para a manutenção da força iônica do meio uma solução de perclorato de tetrabutilamônio (PTBA em CH_2Cl_2 - $0,1 \text{ mol L}^{-1}$). Foram avaliadas as velocidades de varredura de 25 a 150 mV s^{-1} e para os complexos $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{dppf})]$ foi avaliada a velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} . Para os complexos da série $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S},\text{N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$ foi utilizado eletrodo de trabalho de carbono vítreo em acetonitrila.

A voltametria cíclica dos complexos $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ foi realizada na UEPG, com a colaboração da aluna Bianca Sandrino. Para os outros complexos, as análises foram realizadas na UFPR, com a colaboração da aluna Juliana da Silva.

3.1.9 Espectroeletroquímica na Região do UV-Vis

O complexos $[\text{Ru}(\text{mcbtz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, bem como o ligante livre dppf foram analisados por experimentos de espectroeletroquímica UV-vis utilizando um potenciostato/ galvanostato Ivium Technologies, modelo Compact Stat acoplado ao espectrofotômetro HP Agilent 8453 e uma célula eletroquímica ALS SEC-C camada delgada foi utilizada com uma grade platina como eletrodo de trabalho, um fio de platina como contra eletrodo e um eletrodo de Ag/AgCl em diclorometano com PTBA e como referência e solução de PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em CH_2Cl_2 como eletrólito suporte. Anteriormente a cada medida, o potencial referente à medida foi aplicado por pelo menos 30s para garantir a condição de equilíbrio eletroquímico. As medidas foram realizadas no DQUI-UFPR com o auxílio da aluna de doutorado Elisangela Cesca.

3.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE MONOCRISTAL

Para as medidas de difração de raios X, utilizou-se um difratômetro Bruker APEX II CCD, radiação da linha MoK α ($\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$). A análise foi realizada no Laboratório de Materiais Inorgânicos da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), pelo Prof. Dr. Davi Fernando Back.

3.2.1 Estudos Teóricos

Para os complexos da série [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆ (**3a** e **3b**), bem como para o precursor [RuCl₂(bipy)(dppf)] foram realizados cálculos teóricos para comparar com os dados obtidos na análise de voltametria cíclica. Todas as otimizações de geometria e cálculos das frequências harmônicas foram realizados com o auxílio do programa *Gaussian 03*³. O nível de teoria utilizada foi a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) na qual foram utilizados os funcionais de troca e correlação de Perdew e Wang's 1991 (PW91PW91) como implementado no programa⁴. O conjunto de bases 6-31G(d',p') foi utilizado para o C, N, P, S e H. Para o Ru e o Fe foi utilizado o conjunto de bases DGauss DZVP⁵, com duas funções *f* adicionais de polarização com expoentes 1,9472 e 0,7489 para o rutênio⁶. Este conjunto de base tem a forma (18s12p9d2f)/[6s5p3d2f]. A apresentação gráfica dos orbitais moleculares foi feita no programa *Jmol*⁷. Os cálculos teóricos foram realizados com a colaboração do aluno de doutorado Otávio Fuganti (UFPR).

3.3 TESTES BIOLÓGICOS

3.3.1 Ensaios Antibacterianos

Os complexos de rutênio(II) bem como seus ligantes **mctz**, **mcbtz** e **dppf** foram avaliados pela sua capacidade antibacteriana *in vitro* frente as cepas de bactérias *Gram-negativas*: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) e bactérias *Gram-positivas*: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25932), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) e *Staphylococcus*

epidermidis (ATCC 12228) por diferentes métodos (disco de difusão; microdiluição em placas pelo método da concentração mínima inibitória; determinação da concentração mínima bactericida; porcentagem do crescimento microbiano a partir da microdiluição em placas; e time kill). Os testes foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade II, localizado no Departamento de Farmácia da UFPR, com a colaboração do Prof. Dr. Fabio Seigi Murakami e da doutoranda Andressa Veiga.

3.3.1.1 Condições de cultura e método do ensaio

Todas as manipulações envolvendo as cepas de bactérias e a preparação dos compostos para os testes antibacterianos foram realizadas em uma câmara de fluxo laminar. Ademais, todos os materiais utilizados, como o ágar TSA (*trypticasesoy Agar* -Difco™), ágar Mueller-Hinton - MH (Difco™), caldo Mueller-Hinton - MH (Difco™), água salina (NaCl, 0,9% (v/v)), placas de Petri, alças de Driglaski, filtros, pinças, ponteiras para micropipetador, foram previamente esterilizados em uma autoclave digital (Digital Biology®).

As cepas de bactérias foram cultivadas em caldo MH e mantidas em estufa a 37,0 °C a 5,0% de CO₂, por 24 horas para o crescimento dos microorganismos. Após este tempo de incubação, as cepas foram passadas para uma solução salina (0,9%) ou solução fisiológica, a qual foi comparada a olho nu, na escala 0,5 de Mc Farland ($1,5 \times 10^8$ UFC/mL – unidades formadores de colônias por mililitros) em comparação com uma solução padrão de BaSO₄ (Laborclin®)(FIGURA 19). Essa comparação é realizada para quantificar o número de células usadas inicialmente, esses microorganismos após a comparação são chamados de inóculo (suspensão de microorganismos de concentração adequada).

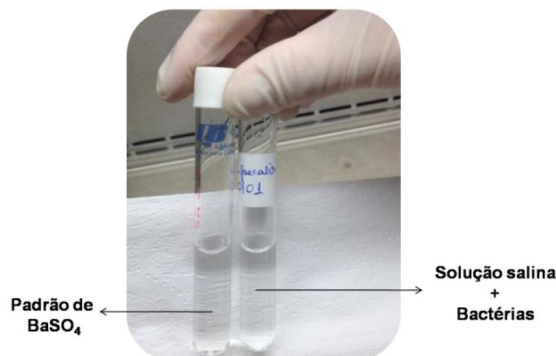


FIGURA 19 - COMPARAÇÃO DA TURBIDEZ ENTRE A SOLUÇÃO SALINA CONTENDO OS MICRO-ORGANISMOS E O PADRÃO DE BaSO_4 .

Para o ensaio de microdiluição em placas e avaliação do MIC foram preparadas soluções dos complexos e dos ligantes na concentração de $1,0 \text{ mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$. Então, os complexos e os ligantes foram dissolvidos em um frasco de eppendorf, primeiramente em $63,0 \mu\text{L}$ de DMSO (99,5 % - Sigma-Aldrich®) e posteriormente em $937 \mu\text{L}$ de caldo Mueller-Hinton - MH (Difco™), dessa maneira a concentração final do solvente foi de 6,25% (v/v) na solução final. Cabe destacar que a toxicidade do solvente foi testada em diferentes concentrações em um ensaio prévio, e por isso foi usada a concentração final de 6,25% de DMSO ou 10% de etanol.

Para o método disco de difusão foram testadas soluções nas concentrações de $1,0 \text{ mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ e $1,0 \text{ mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ para os complexos e ligantes (mctz e mcbtz).

3.3.2 Método do disco de difusão

Os complexos catiônicos das séries $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$, bem como os ligantes (mctz e mcbtz) foram avaliados quanto a sua eficácia como agentes antibacterianos utilizando o método do disco de difusão. As bactérias usadas neste ensaio foram as Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25932), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) e *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228).

O método empregado foi o de disco-difusão e o princípio baseia-se na difusão, através do ágar, de um antimicrobiano impregnado em um disco de

papel-filtro. A difusão do antimicrobiano leva à formação de um halo de inibição do crescimento bacteriano^{13,14}.

As cepas bacterianas suspensas em água salina foram semeadas com o auxílio de um swab estéril em placas de *Petry* contendo ágar Mueller Hinton (MH), por meio da técnica *Spread-plate* ou distensão para obtenção de crescimento bacteriano confluyente.

Em seguida, foi adicionado 50 μL da solução de cada composto nos discos estéreis de 5 mm. Posteriormente, os discos foram pressionados suavemente na superfície do ágar e as placas foram mantidas em estufa por 24 horas, à 37°C. Foi utilizado como controle negativo, o DMSO (na mesma concentração dos compostos); controle positivo, o cloranfenicol 150 mg. mL^{-1} ; e os complexos catiônicos e ligantes (mctz e mcbtz) na concentração de 1 mmol L^{-1} e 2 mmol L^{-1} (FIGURA 20).

A atividade antibacteriana dos compostos foi medida em milímetros (mm) com um paquímetro digital, de acordo com o tamanho dos halos de inibição nos antibiogramas. A FIGURA 20 apresenta o esquema da técnica.

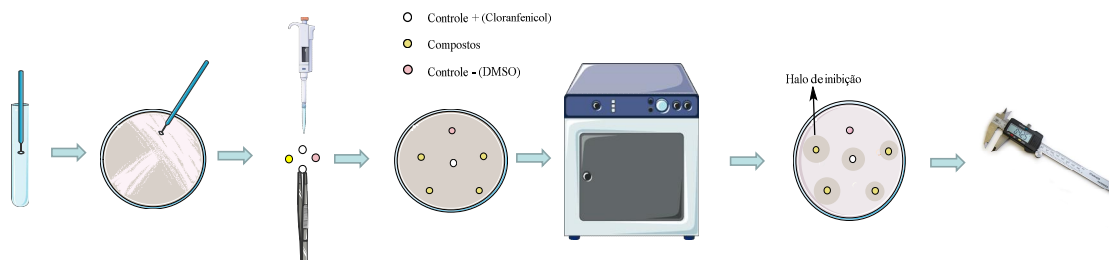


FIGURA 20 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXPERIMENTO DISCO DE DIFUSÃO.

3.3.3 Microdiluição em placas, avaliação da concentração mínima inibitória (MIC) e concentração mínima bactericida (MBC)

A microdiluição em placas corresponde à miniatura da técnica de diluição. A microdiluição em caldo utiliza placas de Elisa estéreis, com 96 poços e com o fundo em formato de “U” para permitir a melhor visualização do crescimento bacteriano. A vantagem deste método é que em uma placa pode-se testar uma bactéria utilizando um número variável de antimicrobianos, em torno de 12 drogas, com distintas concentrações (4 a 8 diluições logarítmicas) (ANVISA).

CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS

Assim, foram utilizadas placas de Elisa com capacidade de 96 poços estéreis com fundo "U" (FIGURA 21). Então, primeiramente adicionou-se com o auxílio de um micropipetador DIGIPET® de multicanal, 100,0 μL do caldo Mueller-Hinton esterilizado, em todos os poços. Posteriormente, foi adicionado 100 μL da solução estoque (1mmol L^{-1}) contendo o complexo ou o ligante, nos poços da primeira linha com letra "A" e homogeneizado, em seguida foi retirado desse mesmo poço (linha A) 100 μL e transferido para os poços da linha "B", assim repetiu-se sucessivamente até a linha "H", onde nesse último poço foi descartado 100 μL , para que todos os poços permanecessem com o mesmo volume. Após a adição do caldo MH e dos compostos, foi adicionada 20 μL do inóculo (bactérias padronizadas na escala Mc Farland) em todos os poços (exceto nos controles dos compostos).

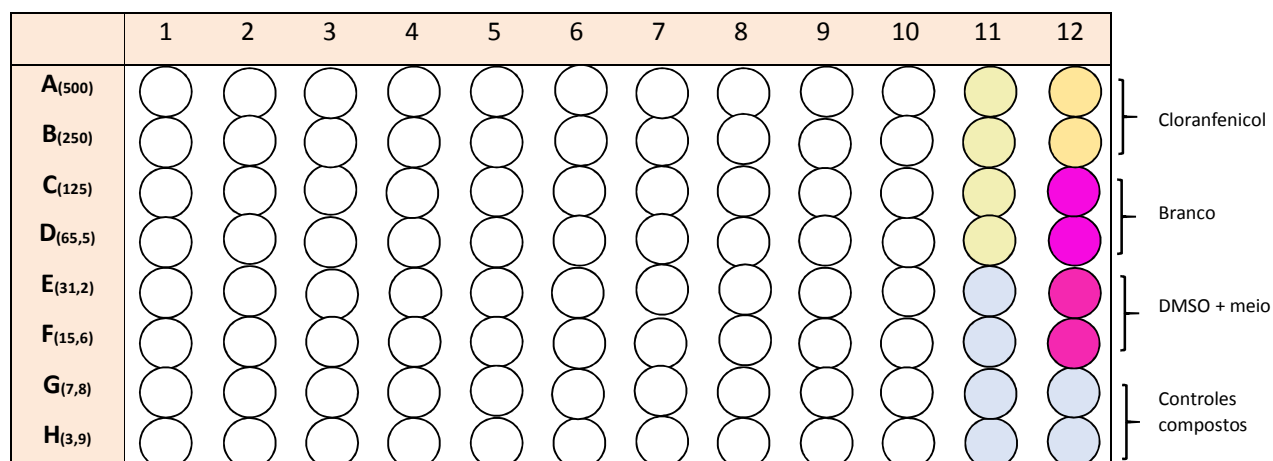


FIGURA 21 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA PLACA DE ELISA COM CAPACIDADE PARA 96 POÇOS. COLUNA 11A-D – DILUIÇÃO DO CLORANFENICOL; COLUNA 11E-H – CONTROLES DOS COMPOSTOS SEM INÓCULO (11E CONTROLE DO CLORANFENICOL); COLUNA 12A-B – CONTROLE POSITIVO; COLUNA 12C-D – CONTROLE DE CRESCIMENTO - 100%; COLUNA 12E-F – CONTROLE DE CRESCIMENTO COM SOLVENTE DMSO + MEIO MH; COLUNA 12G-H – CONTROLE DOS COMPOSTOS SEM INÓCULO.

Este método é conhecido como uma técnica de diluições seriadas⁸, de forma que as diluições decrescentes foram às seguintes: 1:2; 1:4; 1:8; 1:16; 1:32; 1:64; 1:128; 1:256. Assim as concentrações obtidas foram: 500; 250; 125; 62,5; 31,2; 16,0; 7,8, e 3,9 $\mu\text{g/mL}$ ⁹ ou $\mu\text{mol/L}^{-1}$.

Como controle negativo foi utilizado o antibiótico cloranfenicol (250 mg.mL^{-1}) (o mesmo também foi diluído em ensaios separados), como controle

positivo foram utilizadas misturas de caldo MH e DMSO (na mesma concentração dos complexos 6,25%), como branco foi usado o caldo MH, com adição da bactéria teste como controle de crescimento bacteriano. Ainda foram utilizados os controles dos complexos e ligantes, onde foram apenas adicionados os compostos e o caldo MH. Os complexos foram testados em triplicata.

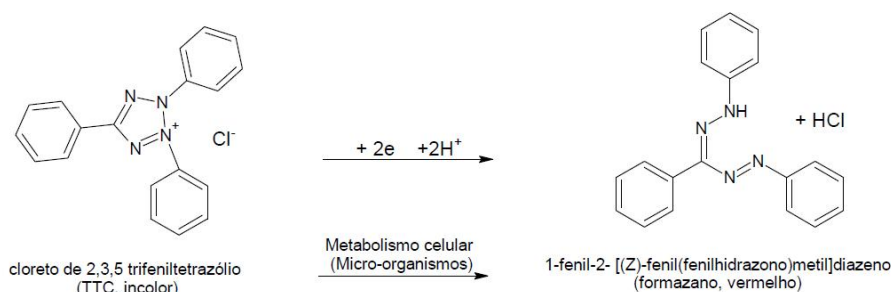
Em seguida, a microplaca foi mantida a 37,0 °C em estufa por 24h. Após o tempo de incubação foi adicionado 20,0 µL do corante TTC (cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio 0,125%) (NEON®) em todos os poços (exceto nos controles dos compostos) e a placa foi mantida em estufa por mais duas horas.

Cabe destacar o TTC nesta concentração não apresenta toxicidade as células bacterianas, conforme observado em estudos prévios.

3.3.3.1 Determinação da concentração mínima inibitória (MIC)

Posteriormente a adição do TTC (0,125%) foi realizada a primeira leitura comparativa visual da concentração mínima inibitória em cada poço, para cada complexo ou ligante¹⁰. Os resultados foram interpretados pela presença ou ausência da coloração rosa nos poços, ou seja, o pigmento rosa determina se há presença de bactérias viáveis, onde os compostos não foram capazes de inibir o crescimento bacteriano. Isso ocorre, devido à adição do corante TTC¹¹.

O TTC é um indicador de oxirredução (atua como oxidante) utilizado para diferenciar tecidos metabolicamente ativos daqueles não ativos, principalmente viabilidade celular. O mecanismo baseia-se na redução enzimática do 2,3,5 – trifeniltetrazólio (incolor) que reage com a enzima succinato desidrogenase (presente na mitocôndria) e gera a quebra do anel tetrazólio, o qual leva a formação do 1,3,5 – trifenilformazan (cor avermelhada), mostrado na FIGURA 22. Assim, na presença de bactérias metabolicamente ativas, o TTC é reduzido a formazan, o qual é diretamente proporcional à quantidade de células viáveis, sendo um método comparativamente rápido para avaliar a atividade antibacteriana de agentes antimicrobianos⁸.

FIGURA 22 - REAÇÃO DE OXIRREDUÇÃO DO TTC ⁸.

A concentração mínima inibitória (MIC) foi determinada como sendo a concentração correspondente ao primeiro micropoço imediatamente anterior ao micropoço onde foi possível verificar a presença da coloração rosa⁸.

Após a realização da leitura do MIC visual, as microplacas que apresentaram resultados satisfatórios foram submetidas a leitura de absorbância a 540 nm, em fotômetro de microplacas (Multiscan FC). Os valores obtidos foram considerados para a confecção de gráficos que expressam a porcentagem de viabilidade dos bactérias¹².

A partir da leitura espectrofotométrica foi determinada a viabilidade microbiana para cada cepa, que foi calculada por meio da porcentagem de inibição do crescimento microbiano em diferentes concentrações dos complexos e dos ligantes testados, de acordo com a equação:

$$\% \text{ Inibição do crescimento microbiano} = \left[1 - \left(\frac{A_c}{A_0} \right) \right] * 100 \quad (1)$$

Onde:

A_c: representa a média das absorbâncias por concentração de composto testado, o qual foi subtraída do valor da absorbância obtida para cada concentração de composto (ligante/complexo) sem a adição do inóculo.

A₀: a média das absorbâncias do controle de crescimento microbiano (sem a substância testada).

Este resultado representa a porcentagem de células bacterianas que os compostos testados foram capazes de inibir.

3.3.3.2 Determinação da concentração mínima bactericida (MBC)

Após a leitura do MIC (visual/leitura espectrofotométrica), os complexos que apresentaram valores de MIC foram submetidos à avaliação da determinação da concentração mínima bactericida (MBC).

Assim, com o auxílio de uma micropipeta foi retirado 100 μ L da mistura de cada poço (complexo + inóculo + meio) da microplaca e adicionado em placas de Petri contendo ágar TSA, em seguida foi espalhada com auxílio de uma alça de Driglaski. O poço a ser utilizado foi o qual apresentou valor de MIC e os outros superiores (quando observado). As placas foram incubadas a 37 °C por 24 h.

A interpretação do MBC foi dada pelo crescimento (bacteriostático) ou não-crescimento bacteriano (bactericida) nas placas nas concentrações testadas. Assim, o valor de MIC e MBC são diferentes, sendo que o MBC mostra qual o valor mínimo bactericida do composto testado e o MIC revela o valor mínimo inibitório de crescimento, podendo o composto ser bactericida (matar) ou bacteriostático (retardar).

3.3.4 Método *Time-Kill*

Os complexos catiônicos $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$ foram avaliados quanto ao ensaio *Time-Kill* ou “tempo de morte”. Esse ensaio visa determinar o tempo em que um composto impede o desenvolvimento do micro-organismo testado. O ensaio *Time-Kill in vitro* foi realizado de acordo com a metodologia descrita segundo a norma M26-A do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 1999) e adaptado do artigo que avalia complexos de rutênio(II) Lam e colaboradores ¹⁵. Para este teste foi utilizado duas cepas gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25932), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228).

Inicialmente foram realizados os controles de crescimento para as cepas. O ensaio foi realizado em tubos de ensaio contendo água salina para as diluições. Para realização dos experimentos, o inóculo foi padronizado com a escala 0,5 de McFarland (aproximadamente $1,0 \times 10^8$ UFC/mL). Em seguida os complexos foram dissolvidos em 189 μ L de DMSO, acrescidos de 2511 mL de

água salina e 300 μL de inóculo (essa foi chamada de solução teste), obtendo-se uma suspensão de $1,0 \times 10^7$ UFC/mL, a qual foi utilizada nos ensaios.

Assim, imediatamente após a adição do inóculo na solução teste, foi retirado 500 μL desta solução e adicionado no primeiro tubo (chamado de tempo zero - T_0), sendo está a primeira diluição (10^{-1}), em seguida foi retirado 500 μL da primeira diluição (agitado no vortex) e adicionado no segundo tubo (segunda diluição - 10^{-2}), e assim sucessivamente até a diluição 10^{-5} . Cabe ressaltar que a partir da adição do inóculo na solução teste, o tubo foi rapidamente agitado no vortex, e realizada a primeira diluição e esse foi o chamado tempo zero (T_0).

Em seguida foi retirado 1 mL de cada diluição, adicionado em placas de Petri estéreis (em duplicata para cada diluição), e acrescido o ágar MH fundido sobre as placas contendo as respectivas diluições das soluções (água salina+composto+inóculo), os quais foram misturados por meio por agitação lenta da placa em forma de “8”. Quando o ágar solidifica, a placa é incubada por 24 h a 37°C , esse método é chamado Incorporação em placas (*pour plate*) e as colônias crescem na superfície e no interior do meio solidificado. Na FIGURA 23 é mostrado a representação esquemática do experimento.

O mesmo procedimento foi realizado nos outros tempos. Os tempos estudados foram o tempo zero (T_0), tempo de uma hora e meia ($T_{1,5}$) e tempo de quatro horas e meia ($T_{4,5}$). Após 24 h foi realizada a contagem, obtendo-se a concentração de UFC/mL. Os testes foram realizados em duplicata.

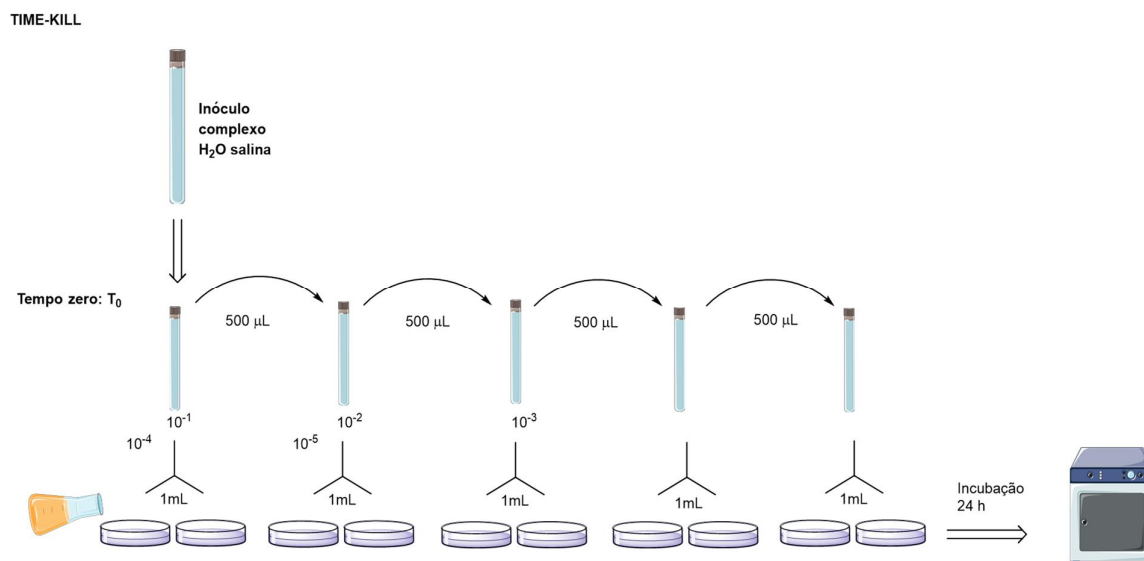


FIGURA 23 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXPERIMENTO TIME-KILL.

3.4 ENSAIO DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Para os complexos catiônicos $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$, foram realizados estudos de atividade antioxidante por três métodos: atividade de sequestro do radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil); determinação do poder de redução do íon ferro, FRAP (do inglês *Ferric Reducing Antioxidant Power*); e remoção do radical hidroxila (OH^\bullet).

3.4.1 Atividade de sequestro do radical DPPH

A atividade antioxidante dos complexos catiônicos, bem como os seus ligantes na forma livre, foi avaliada pela capacidade sequestrante do radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil) de acordo com metodologia descrita por Elena R. Milaeva e colaboradores¹⁶. A capacidade antioxidante total foi determinada em relação à porcentagem de remoção do radical DPPH.

Para a série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em um tubo de ensaio foram misturados 1,0 mL de solução etanólica de DPPH $0,2 \text{ mmol L}^{-1}$, com 1,0 mL da solução $0,2 \text{ mmol L}^{-1}$ de cada complexo em estudo, sendo a proporção 1:1, DPPH: complexo. A concentração do DPPH para todo o ensaio foi mantida em $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e as concentrações testadas para cada complexo foram: 0,1; 0,075; 0,05; 0,02 e $0,01 \text{ mmol L}^{-1}$. Para a série $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$ foi seguido o mesmo procedimento porém foram testadas as concentrações de 1; 0,6; 0,4; 0,2; $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ dos complexos e a concentração de DPPH mantida em 1 mmol L^{-1} .

A absorvância foi registrada no comprimento de onda de 517 nm, após 60 minutos de reação. Foi utilizado um espectrofotômetro UV/Visível U-2800 (Digilab). A redução da absorvância da mistura reacional indica aumento na atividade antioxidante. A capacidade de remoção o radical DPPH foi calculada utilizando a equação abaixo.

$$\text{Inibição \%} = \left[\frac{(A_0 - A_1)}{A_0} \right] * 100 \quad (2)$$

Sendo que:

A_0 : absorvância do controle (mistura da reação sem complexo/ligante).

A_1 : absorvância na presença da amostra após 60 minutos de reação/ e para a série $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$ foram testados 60 e 90 min.

3.4.2 Poder antioxidante redutor férrico (FRAP)

O potencial redutor dos complexos catiônicos de rutênio foram avaliados pela capacidade de redução do complexo 2,4,6-tripiridil-s-triazina férrico ($[\text{Fe(III)}-(\text{TPTZ})_2]^{3+}$, seguindo metodologia descrita por Wang et al. (2013)¹⁷. Pulido e colaboradores descreve o método FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*) como uma alternativa desenvolvida para determinar a redução do ferro em fluidos biológicos e soluções aquosas de compostos puros.

O reagente FRAP foi preparado pela mistura de 25 mL de tampão acetato ($0,3 \text{ mol L}^{-1}$); 2,5 mL de solução TPTZ (10 mM) e 2,5 mL de solução aquosa de cloreto férrico (20 mmol L^{-1}). Foi adicionado 90 μL dos complexos (nas concentrações de 1; 0,6; 0,4; 0,2; 0,1 mmol L^{-1}) em tubo de ensaio com 270 μL de água destilada e 2,7 mL do reagente FRAP. Os tubos foram agitados e incubados a 37°C , por 30 minutos. As leituras foram realizadas em 595 nm, utilizando-se o reagente FRAP como branco. Como curva de calibração foi utilizada sulfato ferroso nas concentrações 0,2; 0,5; 1; 1,5; e 2 mmol, e os resultados foram expressos em mmol de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ por mililitros.

3.4.3 Poder de remoção do radical hidroxila OH^\bullet

Os complexos catiônicos foram avaliados pela capacidade de remoção do radical hidroxila. Assim, em um tubo de ensaio, foi adicionado a mistura reacional contendo 0,5 mL de FeSO_4 (1,5 mmol), 0,35 mL de H_2O_2 (6 mmol), 0,15 mL de salicilato de sódio (20 mmol) e 1 mL das diferentes concentrações dos complexos (0,5; 0,25; 0,125; 0,062; e 0,031 mmol L^{-1}). Foi utilizado o ácido ascórbico como controle positivo. Após a incubação por 1 hora, a 37

$$\% \text{ de Remoção de HO} = \left[1 - \left(\frac{A_1 - A_2}{A_0} \right) \right] * 100 \quad (3)$$

Sendo que:

A₁: representa a absorvância da amostra.

A₀: representa a absorvância do controle (mistura reacional sem amostra – todos os reagentes).

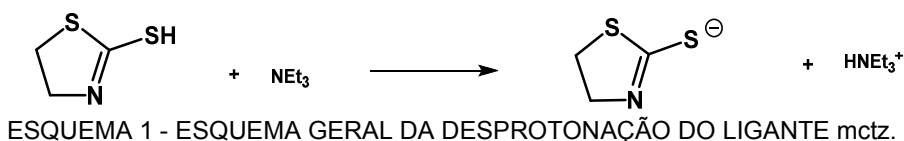
A₂: representa a absorvância do branco (H₂O/DMSO no lugar da amostra e do salicilato).

3.5 SÍNTESE DOS PRECURSORES

Todas as sínteses foram realizadas utilizando técnicas padrão de Schlenk. As lavagens dos sólidos foram feitas ao ar. Todos os solventes utilizados foram previamente desaerados. Os precursores utilizados, [RuCl₂(PPh₃)₃]¹⁸, [RuCl₂(P{p-tol}₃)₃]¹⁸, *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)]¹⁹, [Ru(mctz)₂(PPh₃)₂]²⁰, [Ru(mcbtz)₂(PPh₃)₂]²⁰ e [{(η⁶-*p*-cimen)Ru(ampy)Cl}]²¹, foram preparados conforme descrito na literatura.

3.5.1 Sínteses dos Complexos

Para obtenção dos complexos foi necessário utilizar a base trietilamina (NEt₃) para a desprotonação dos ligantes 2-mercaptotiazolina (mctz) e 2-mercaptobenzotiazolina (mcbtz). No ESQUEMA 1, segue o esquema geral da desprotonação do ligante mctz.

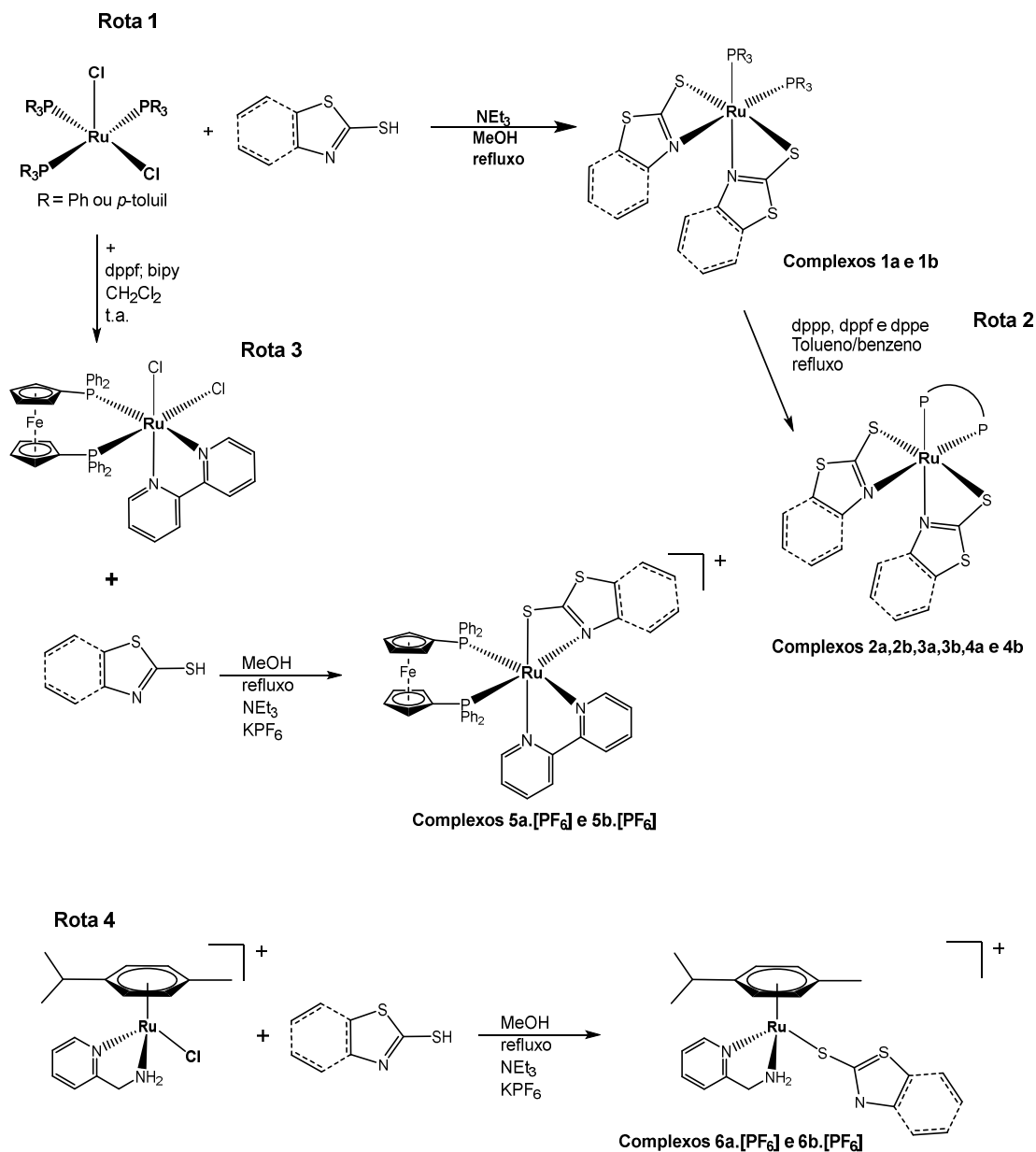


Para um melhor entendimento das sínteses e dos resultados, os complexos foram divididos em duas séries, os ligantes tiazolinas presentes em todos os compostos, foram nomeados como **(a)** 2-mercaptotiazolina (mctz) e **(b)** 2-mercaptobenzotiazolina (mcbtz).

- Complexos monofosfínico com ligantes tiazolinas mctz (**a**) e mcbtz (**b**), pertencentes a série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{\textit{p-tol}\}_3)_2]$, nomeados complexos **1a** e **1b**; discutidos no Capítulo 4.
- Complexos bifosfinicos com ligantes tiazolinas $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ nomeados complexos **2a**, **2b**, **3a**, **3b**, **4a** e **4b**, discutidos no Capítulo 4.
- Complexos fosfínicos catiônicos com ligantes tiazolinas, pertencentes a série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, nomeados complexos **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆**; discutidos no Capítulo 5.
- Complexos ru-areno com ligantes N-S tiazolinas e N-N (ampy), pertencentes a série $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S}, \text{N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$, nomeados complexos **[6a]·PF₆** e **[6a]·PF₆**; discutidos no Capítulo 6.

Os ligantes **mctz** e **mcbtz** quando não desprotonados serão designados como na parte sintética **Hmctz** e **Hmcbtz**.

A rota sintética para obtenção dos complexos está representada abaixo.



ESQUEMA 2 - ROTA SINTÉTICA GERAL PARA A OBTENÇÃO DE TODOS OS COMPLEXOS APRESENTADOS NESTE TRABALHO.

3.5.1.1 Série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$: $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ (**1a**) e $[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ (**1b**) (**ROTA 1**)

Em um frasco Schlenk adicionou-se o ligante N-S, metanol e então adicionou-se a base trietilamina (Net_3). Sob agitação manteve-se o meio reacional sob refluxo por 15 minutos. Posteriormente, adicionou-se o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_3]$ ¹⁸ e refluxou-se a solução resultante por 2 horas em atmosfera inerte. Observou-se a formação de um sólido amarelo após 30 minutos reação,

o qual filtrou-se, lavou-se com MeOH desaerado, água destilada, metanol (MeOH) e éter dietílico e secou-se a vácuo pressão reduzida.

1a- Precursor $[\text{RuCl}_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_3]$ (40 mg – $3,7 \times 10^{-2}$ mmol); Hmctz (10 mg – $8,3 \times 10^{-2}$ mmol); NEt_3 (11 μL – $8,3 \times 10^{-3}$ mmol). Coloração: amarelo claro. MW= 946,20g. Rendimento: 23 mg- 58,7%. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) δ/ppm : 51,6 (s). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 6,8-7,2 (m, 24 H Ph); 2,5-3,3 (8H – $\text{CH}_2\text{-mctz}$); 2,24-2,39 (s, 18H – Ph- CH_3). FTIR ν/cm^{-1} : 621 (C-S); 1501 (C=N); 521; 1050 e 1016 (P-C).

1b- Precursor $[\text{RuCl}_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_3]$ (40mg – $3,7 \times 10^{-2}$ mmol); Hmcbtz (13mg – $7,7 \times 10^{-2}$ mmol); NEt_3 (10 μL – $7,7 \times 10^{-2}$ mmol) Coloração: amarelo claro. MW= 1042,29 g. Rendimento: 35mg - 65,7%. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2), δ/ppm : 50.19 (s). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 7,8-8,0 (d, 2 H Ph – mcbtz); 6,5-7,3 (m, 30H Ph) e 2,2-2,3 (s, 18H – Ph- CH_3). FTIR ν/cm^{-1} : 622 (C-S); 1497 (C=N); 516; 1086 e 806 (P-C).

3.5.1.2 Série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$: $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppp})]$ (**2a**) e $[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{dppp})]$ (**2b**) (ROTA 2)

Em um frasco Schlenk adicionou-se o precursor *cis*- $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{PPh}_3)_2]$ ²⁰ com o ligante dppp (1,3-bis(difenilfosfina)propano) em benzeno e refluxou-se a solução por 24 horas. Acompanhou-se a reação retirando-se alíquotas de 300 μL e analisando as mesmas por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, assim foi possível observar a formação do produto e consumo do precursor. Obteve-se uma solução amarela, a qual foi reduzida aproximadamente 1mL, posteriormente precipitada com éter etílico, filtrada, lavada com éter etílico e o sólido foi seco sob pressão reduzida. No ESQUEMA 2 representou-se o fluxograma da síntese.

2a- Precursor $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (40mg – $4,6 \times 10^{-2}$ mmol); dppp (24mg – $5,8 \times 10^{-2}$ mmol). Coloração: amarelo claro. Rendimento: 35mg – 65,7%. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2), δ/ppm : 45,6 (s). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 7,2-7,6 (m, 20 H Ph – dppp); 2,0-3,0 (m, 8H – $\text{CH}_2\text{-mctz}$); 2,3-3,5 (m, 6H – $\text{CH}_2\text{-dppp}$). FTIR ν/cm^{-1} : 692 (C-S); 1429 (C=N); 507 e 1035 (P-C).

2b- Precursor $[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (35mg – $3,6 \times 10^{-2}$ mmol); dppp (19mg – $4,6 \times 10^{-2}$ mmol). Coloração: amarelo claro. Rendimento: 27mg -76,8 %. RMN

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2), δ/ppm : 43,8 (s). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 7,8-7,1 (m, 20 H *Ph* – dppp e 8 H *Ph* – mcbtz⁻); 2,5-3,8 (m, 6H - CH_2 dppp). FTIR ν/cm^{-1} : 692 (C-S); 1497 (C=N); 501; 1390 e 806 (P-C).

3.5.1.3 $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{dppf})]$: $\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppf})$ (**3a**) e $\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{dppf})$ (**3b**)(ROTA 2)

A síntese seguiu o mesmo procedimento da síntese descrita $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{dppp})]$. No ESQUEMA 2 representou-se o fluxograma da síntese.

3a-Precursor $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (35mg – $4,0 \times 10^{-2}$ mmol) e dppf (28 mg – $5,0 \times 10^{-2}$ mmol). Coloração: amarelo. Tempo de síntese: 24h. Rendimento: 34mg – 88%. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2), δ/ppm : 55,8 (s). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 7,1-7,7 (m, 20H, Ph), 4,61-4,55 (s, 4H, Cp), 4,30-4,19 (m, 4H, Cp), 3,33-3,23 (m, 3H, CH_2 – mctz⁻), 3,06 -2,91 (m, 1H, CH_2 – mctz⁻), 2,8-2,65 (q, 4H, CH_2 – mctz⁻). FTIR ν/cm^{-1} : 698 (C-S); 1436 (C=N); 554; 1024 e 1040 (P-C). Os cristais foram obtidos pela evaporação lenta da bicamada de $\text{meOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

3b-Precursor $[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (35mg – $3,6 \times 10^{-2}$ mmol); dppf (19mg – $4,6 \times 10^{-2}$ mmol). Coloração: amarelo claro. Tempo de síntese: 5 dias. Solvente: tolueno. Rendimento: 34mg – 88%. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2), δ/ppm : 54,5 (s). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 7,82-7,64 (m, 8H, CH_2 – mcbtz⁻), 7,43-6,81 (m, 20H, Ph) 4,88-4,80 (s, 4H, Cp), 4,33-4,22 (m, 3H, Cp), 4,20-4,13 (1s, 3H, Cp). FTIR ν/cm^{-1} : 689 (C-S); 1489 (C=N); 497; 1034 e 1079 (P-C).

3.5.1.4 $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{dppe})]$: $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppe})]$ (**4a**) e (**4b**) $[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{dppe})]$ (ROTA 2)

A síntese seguiu o mesmo procedimento da síntese descrita acima. No ESQUEMA 2 representou-se o fluxograma da síntese.

4a-Precursor $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (30 mg – $3,1 \times 10^{-2}$ mmol) e dppe (16 mg – $4,0 \times 10^{-2}$ mmol). Coloração: amarelo. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: δ/ppm = 78,4. Tempo de síntese: 96h.

4b-Precursor $[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (40mg – $3,6 \times 10^{-2}$ mmol); dppf (19mg – $4,6 \times 10^{-2}$ mmol). Coloração: amarelo claro. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: $\delta/\text{ppm} = 76,4$. Tempo de síntese: 48h.

3.5.1.5 Série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ ²²: $[\text{Ru}(\text{mctz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (**[5a]·PF₆**) e $[\text{Ru}(\text{mcbtz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (**[5b]·PF₆**) (**ROTA 3**)

Em um frasco Schlenk adicionou-se o ligante N-S em 10 mL de MeOH desaerado com NEt_3 e deixou-se reagir por 15 minutos sob refluxo e agitação. Em seguida, adicionou-se o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$ e a solução resultante foi refluxada por 2 horas. Posteriormente, adicionou-se o contra-íon hexafluorofosfato de potássio (KPF_6 - 5 vezes em excesso em relação ao precursor) a esse meio reacional e refluxou-se. Acompanhou-se a reação retirando-se alíquotas e analisando-se as mesmas por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Após 3,5 horas de reação obteve-se uma suspensão com pouco um sólido laranja, a qual reduziu-se o volume (3mL), precipitou-se o sólido com éter etílico, filtrou-se e lavou-se o sólido com éter etílico, água, gotas de metanol e éter etílico novamente. No ESQUEMA 2 representou-se o fluxograma da síntese.

[5a]·PF₆ – Precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$ (30 mg – $3,4 \times 10^{-2}$ mmol); Hmctz (5mg – $4,1 \times 10^{-2}$ mmol); NEt_3 (5,7 μL – $4,1 \times 10^{-2}$ mmol), e KPF_6 (32mg – $1,7 \times 10^{-2}$ mmol). Rendimento: 25mg – 66.6 %. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: 52,2 (d, $J_{\text{PP}} = 34$ Hz), 45,4 (d, $J_{\text{PP}} = 34$ Hz, dppf), -144 (sep, $^1J_{\text{PF}} = 710$ Hz, PF_6^-). Coloração: laranja intenso. RMN de ^1H NMR (600 MHz, CH_2Cl_2 sinal calibrado para 5,34ppm), δ/ppm : 1,91-2,02 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-mctz}^-$), 2,31-2,40 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-mctz}^-$), 2,54-2,60 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-mctz}^-$), 2,86-2,94 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-mctz}^-$), 3,57 (b, 1H, cp), 4,21-4,27 (m, 3H, cp), 4,46 (b, 1H, cp), 4,61-4,64 (m, 1H, cp), 4,83-4,86 (m, 1H, cp), 5,76-5,79 (m, 1H, cp), 6,72-6,84 (m, 4H, Ph), 6,90-6,95 (m, 1H, bipy), 7,03-7,10 (m, 4H, Ph), 7,17-7,24 (m, 2H, Ph), 7,30-7,38 (m, 4H, Ph e 1H bipy), 7,39-7,45 (m, 1H, bipy), 7,55-7,62 (m, 3H, Ph), 7,75-7,84 (m, 3H, Ph), 8,02-8,11 (m, 2H, bipy), 8,27 (d, 1H, J 8,07 Hz, bipy), 8,46 (m, 1H, bipy), 9,08 (d, 1H, J 5,76 Hz, bipy).

O complexo $[\text{Ru}(\text{mctz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ foi recristalizado pela evaporação lenta de uma solução de DCM e obteve-se os monocristais.

[5b]·PF₆ -Precursor *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] (40 mg – 4,5 x 10⁻²mmol); Hmcbtz (9 mg –5,4 x 10⁻² mmol); NEt₃ (7,5 µL – 5,4 x 10⁻³ mmol), e KPF₆ (0,049g – 2,6 x 10⁻⁴ mol). Rendimento = 51,5 mg – 99,25%. RMN ³¹P{¹H}: 49,7 (d, *J*_{PP} = 34,6 Hz), 46,4 (d, *J*_{PP} = 34,6 Hz, dppf), -144,5 (sep, ¹*J*_{PF} = 711 Hz, PF₆). Coloração: laranja. RMN ¹H (600 MHz, CH₂Cl₂ sinal calibrado para 5,34ppm), δ/ppm: 3,51 (b, 1H, cp), 4,21 (b, 1H, cp), 4,29 (b, 1H, cp), 4,32 (b, 1H, cp), 4,54 (b, 1H, cp), 4,67 (b, 1H, cp), 4,99 (b, 1H, cp), 5,94 (s, 1H, cp), 6,67-7,42 (m, 20 H *Ph* – dppf and 2H *Ph* – mcbtz- 1H bipy), 7,61 (m, 2H, mcbtz-), 7,82 (m, 2H, bipy), 7,95 (d, 1H, *J* 8.04 Hz bipy), 8,20-8,26 (m, 1H, bipy), 8,30 (d, 1H, *J* 8,04 Hz, bipy), 8,54-8,60 (m, 1H, bipy), 9,29 (d, 1H, *J* 5,61 Hz, bipy).

O complexo **[5b]·PF₆** foi recristalizado pela evaporação lenta de uma solução de CH₂Cl₂:MeOH, e obteve-se o monocristais.

3.5.1.6 Série [Ru(κ^1 -S,N-S)(ampy)(η^6 -*p*-cimeno)]PF₆: [Ru(κ^1 -S-mctz)(ampy)(η^6 -*p*-cimeno)]PF₆ (**[6a]·PF₆**) e [Ru(κ^1 -S-mcbtz)(ampy)(η^6 -*p*-cimeno)]PF₆ (**[6b]·PF₆**) (**ROTA 4**)

Em um Schlenk adicionou-se o ligante N-S em 10 mL de MeOH desaerado e NEt₃, deixou-se reagir por 15 minutos sob refluxo e agitação. Em seguida adicionou-se o precursor [RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(ampy)] por 3 horas sob agitação em temperatura ambiente. Posteriormente, adicionou-se o contra-íon KPF₆ (5,2 vezes em excesso em relação ao precursor) a esse meio reacional e deixou-se reagir por mais 1,5h. Foi obtido uma solução com um leve precipitado amarelo, o volume foi reduzido, precipitado com éter etílico, o sólido foi filtrado e lavado com éter etílico, água, gotas de metanol e éter etílico. No ESQUEMA 2 está representada a rota sintética para obtenção dos complexos.

[6a]·PF₆ - Precursor [RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(ampy)] (20mg – 7,6 x 10⁻² mmol); Hmctz (10mg – 8,3 x 10⁻² mmol); NEt₃ (11,6 µL – 8,3 x 10⁻² mmol); KPF₆ (35mg – 3,0 x 10⁻¹ mmol). Coloração: amarelo mostarda. Rendimento: 32mg – 69 %. . RMN ¹H (200 MHz, CH₂Cl₂ sinal calibrado para 5,34ppm), δ/ppm: 1,1 (t, 6H, CH₃), 2,0 (s, 1H, CH₃), 2,6 (m, 1H, CH₃), 2,8-3,1 (m, 1H, CH₂-mctz-), 3,3-3,5 (m, 1H, CH₂-mctz-), 3,8-3,9 (m, 2H, CH₂-mctz-), 5,2-5,7 (m, 2H, Cp), 7,1-4,9 (m, 2H, NH), 4,3 (m, 2H, CH₂), 7,3-7,8 (m, 3H, CH₂ aromático), 8,7 (d, 1H, H α).

[6b]·PF₆ - Precursor [RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(ampy)] (64 mg – $1,18 \times 10^{-2}$ mmol); Hmcbtz (22mg – $1,32 \times 10^{-2}$ mmol); NEt₃ (18,2 μ L – $1,32 \times 10^{-2}$ mmol) ; KPF₆ (87 mg – $5,9 \times 10^{-1}$ mmol). Coloração: laranja. Rendimento: 61mg – 79 %. RMN ¹H (200 MHz, CH₂Cl₂ sinal calibrado para 5,34ppm), δ /ppm: 1,1 (t,6H,CH₃), 2,7 (s,1H, CH₃), 2,05 (m,3H, CH₃), 4,4 (m,2H,CH₂), 5,2-5,5 (m, 4H,Cp), 7,8-5,3 (m,2H,NH), 7,07-7,8 (m, 6H, CH₂ ampy e mcbtz⁻), 8,7 (d,1H, H α).

REFERÊNCIAS

1. Millar, S., Tips and Tricks for the Lab: Air-Sensitive Techniques (2). <http://www.chemistryviews.org> **2013**.
2. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D., Purification of Laboratory Chemicals (4th Edition). Elsevier: 1997.
3. M. J. Frisch, G. W. T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, , Gaussian 03. *Revision D.01 Wallingford CT, 2004*.
4. Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y., Generalized gradient approximation for the exchange-correlation hole of a many-electron system. *Physical Review B* **1996**, 54 (23), 16533-16539.
5. Schuchardt, K. L.; Didier, B. T.; Elsethagen, T.; Sun, L.; Gurumoorthi, V.; Chase, J.; Li, J.; Windus, T. L., Basis Set Exchange: A Community Database for Computational Sciences. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2007**, 47 (3), 1045-1052.
6. da Silva, J. P.; Caetano, F. R.; Cavarzan, D. A.; Fagundes, F. D.; Romualdo, L. L.; Ellena, J.; Jaworska, M.; Lodowski, P.; Barison, A.; de Araujo, M. P., fac-/mer-[RuCl₃(NO)(P-N)] (P-N = [o-(N,N-dimethylamino)phenyl]diphenylphosphine): Synthesis, characterization and DFT calculations. *Inorganica Chimica Acta* **2011**, 373 (1), 8-18.
7. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D.
8. Balouiri, M.; Sadiki, M.; Ibensouda, S. K., Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis* **2016**, 6 (2), 71-79.
9. Silva, S. M.; Abe, S. Y.; Murakami, F. S.; Frensch, G.; Marques, F. A.; Nakashima, T., Essential Oils from Different Plant Parts of *Eucalyptus cinerea* F. Muell. ex Benth. (Myrtaceae) as a Source of 1,8-Cineole and Their Bioactivities. *Pharmaceuticals* **2011**, 4 (12), 1535-1550.
10. Sengupta, P.; Ghosh, S.; Mak, T. C. W., A new route for the synthesis of bis(pyridine dicarboxylato)bis(triphenylphosphine) complexes of ruthenium(II)

and X-ray structural characterisation of the biologically active trans-[Ru(PPh₃)₂(L1H)₂] (L1H₂=pyridine 2,3-dicarboxylic acid). *Polyhedron* **2001**, 20 (9–10), 975-980.

11. Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L., *Microbiologia*. ARTMED: 2004.
12. Gudiña, E. J.; Rocha, V.; Teixeira, J. A.; Rodrigues, L. R., Antimicrobial and antiadhesive properties of a biosurfactant isolated from *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* A20. *Letters in Applied Microbiology* **2010**, 50 (4), 419-424.
13. Sejas, L. M.; Silbert, S.; Reis, A. O.; Sader, H. S., Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* **2003**, 39, 27-35.
14. Allardyce, C. S.; Dyson, P. J.; Ellis, D. J.; Salter, P. A.; Scopelliti, R., Synthesis and characterisation of some water soluble ruthenium(II)–arene complexes and an investigation of their antibiotic and antiviral properties. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 668 (1–2), 35-42.
15. Lam, P. L.; Lu, G. L.; Hon, K. M.; Lee, K. W.; Ho, C. L.; Wang, X.; Tang, J. C. O.; Lam, K. H.; Wong, R. S. M.; Kok, S. H. L.; Bian, Z. X.; Li, H.; Lee, K. K. H.; Gambari, R.; Chui, C. H.; Wong, W. Y., Development of ruthenium(ii) complexes as topical antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Dalton Transactions* **2014**, 43 (10), 3949-3957.
16. Milaeva, E. R.; Shpakovsky, D. B.; Gracheva, Y. A.; Orlova, S. I.; Maduar, V. V.; Tarasevich, B. N.; Meleshonkova, N. N.; Dubova, L. G.; Shevtsova, E. F., Metal complexes with functionalised 2,2'-dipicolylamine ligand containing an antioxidant 2,6-di-tert-butylphenol moiety: synthesis and biological studies. *Dalton Trans* **2013**, 42 (19), 6817-28.
17. Wang, J.; Wang, Y.; Liu, X.; Yuan, Y.; Yue, T., Free radical scavenging and immunomodulatory activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides derivatives. *Carbohydrate Polymers* **2013**, 91 (1), 33-38.
18. Hallman, P. S.; Stephenson, T. A.; Wilkinson, G., Tetrakis(triphenylphosphine)dichloro-ruthenium(II) and tris(triphenylphosphine)-dichlororuthenium(II). *Inorganic Syntheses* **1970**, 12.

19. Gallatti, T. F.; Bogado, A. L.; Poelhsitz, G. V.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Batista, A. A.; de Araujo, M. P., Heterobimetallic [Ru(II)/Fe(II)] complexes: On the formation of trans- and cis-[RuCl₂(dppf)(diimines)]. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, 692 (24), 5447-5452.
20. Appelt, P.; Fagundes, F. D.; Facchin, G.; Gabriela Kramer, M.; Back, D. F.; Cunha, M. A. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; de Araujo, M. P., Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolates as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, 436, 152-158.
21. Türkmen, H.; Kani, İ.; Çetinkaya, B., Transfer Hydrogenation of Aryl Ketones with Half-Sandwich Rull Complexes That Contain Chelating Diamines. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, 2012 (28), 4494-4499.
22. Appelt, P.; da Silva, J. P.; Fuganti, O.; Aquino, L. E. N.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; Santos, V. A. Q.; Cunha, M. A. A.; Veiga, A.; Murakami, F. S.; Back, D. F.; de Araujo, M. P., New heterobimetallic ruthenium (II) complexes [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆: Synthesis, molecular structure, electrochemistry, DFT, antioxidant and antibacterial potential. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 846, 326-334.

CAPÍTULO 4 – COMPLEXOS DERIVADOS DE LIGANTES FOSFÍNICOS

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 LIGANTES FOSFÍNICOS

As fosfinas no geral desempenham um papel importante como ligantes na química de coordenação. São ligantes neutros doadores de um par de elétrons e que tem por característica estabilizar baixos e altos estados de oxidação de complexos metálicos¹. Basicamente, essa capacidade de ligação das fosfinas com um metal se deve a doação σ do par de elétrons isolado para o orbital vazio do metal, bem como a retroligação do metal para o orbital vazio do tipo $3p\sigma^* d\pi$ da fosfina. Assim, as fosfinas podem tanto formar ligações σ , quanto π com centros metálicos², propiciando uma maior estabilidade de ligação (FIGURA 24)³.

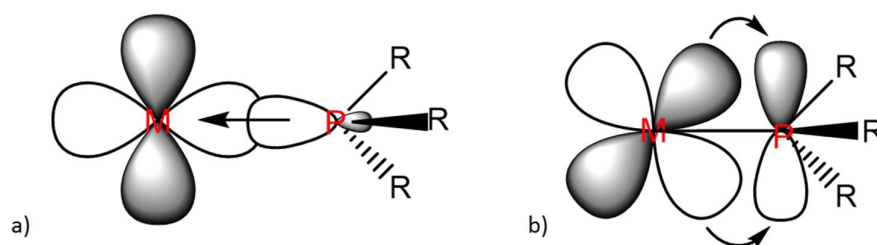


FIGURA 24 - ILUSTRAÇÃO DAS INTERAÇÕES METAL-LIGANTE: 1 – LIGAÇÃO Σ E 2- RETROLIGAÇÃO Π .

A literatura possui uma grande diversidade de ligantes fosfínicos em tipos e estruturas, que vão desde monodentado a polidentado, doador com mesmo átomo (como P-P) até doadores com diferentes átomos (como P-N, P-O), quirais a formas aquirais. A FIGURA 25 representa bifosfinas exibindo uma variação notável em sua estrutura, com variedade em seus ângulos de mordida e flexibilidade⁴.

Os ligantes fosfínicos quando coordenados a um metal exercem alterações fundamentais na reatividade do centro metálico, labilizando a posição *trans* e estabilizando os vários estados de oxidação. A possibilidade de variar os grupos substituintes ligados ao átomo de fósforo torna esses ligantes interessantes para o estudo dos efeitos dos ligantes substituídos (L)⁴.

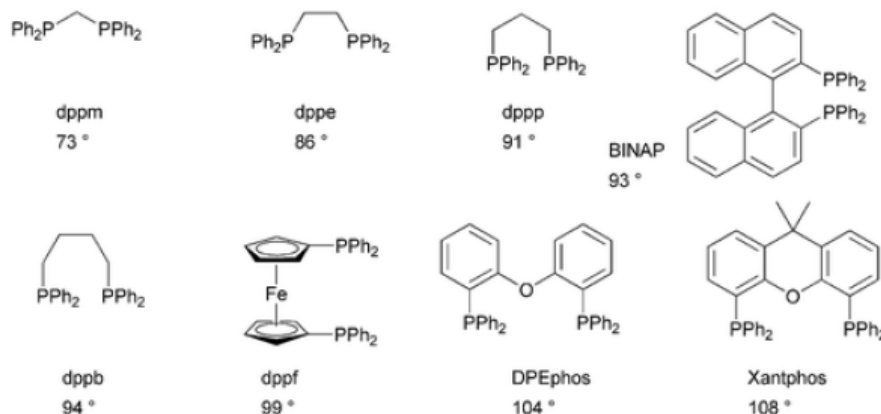


FIGURA 25 – LIGANTES BIFOSFINICOS E ÂNGULOS DE MORDIDA.
FONTE: GILLESPIE E COLABORADORES⁴.

Inúmeros estudos vêm aumentando no que se refere a síntese, a reatividade, e as aplicações de compostos de coordenação contendo ligantes monofosfínicos, bifosfínicos e trifosfínicos. Por exemplo, Lobona e colaboradores⁶ publicaram diferentes estudos espectroscópicos envolvendo monofosfinas, bifosfinas coordenadas ao metal rutênio(II) e como ligantes auxiliares diferentes N-S doadores. Complexos do tipo $[\text{Ru}(\eta^2\text{-N,S-psmS})_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{Ru}(\eta^2\text{-N,S-pymS})_2(\text{dppe})]$, $[\text{Ru}(\eta^2\text{-N,S-pyS})_2(\text{dppm})]$ e $[\text{Ru}(\eta^2\text{-N,S-pymS})_2(\text{dppb})]$ (em que pym: 2-mercaptopirimidina; pyS: mercaptopiridina; dppe: 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppm: 1,1-bis(difenilfosfinometano) e dppb: 1,4-bis(difenilfosfino) butano) (FIGURA 26). Nesses trabalhos divulgados foram estudadas e relacionadas as diferenças estruturais de cada fosfina com as técnicas apresentadas, as quais são abordadas na discussão desse trabalho^{5,6}.

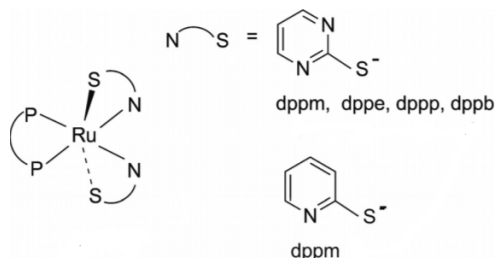
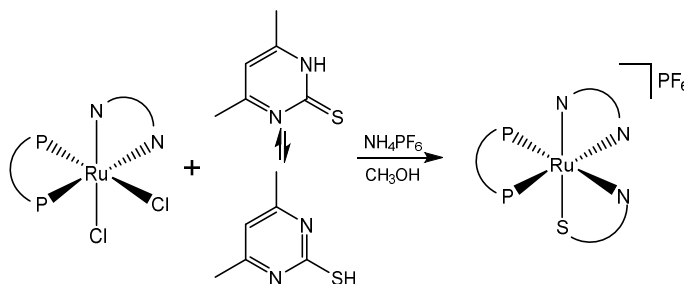


FIGURA 26 - ESTRUTURA DOS COMPLEXOS DE Ru(II) CONTENDO LIGANTES FOSFÍNICOS (dppm, dppe, dppp e dppb) E N-S (2-MERCAPTOPIRIDINA E MERCAPTOPIRIMIDINA)⁶.

FONTE: LOBANA E COLABORADORES⁶.

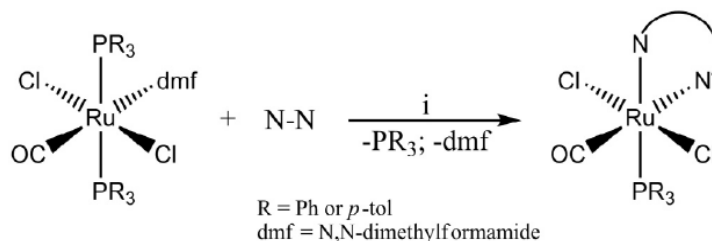
Complexos metálicos contendo fosfinas são utilizados intensamente na área de catálise, porém também apresentam aplicabilidade na área biológica. A partir da descoberta da Auranofina [(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-glucopiranosato) (trietilfosfina) ouro (I)], usada no tratamento clínico como agente antiartrítico, os estudos com ligantes fosfínicos na medicina têm sido crescentes. Por exemplo, complexos de rutênio-areno contendo o ligante fosfínico - pta (1,3,5-triaza-7-fosfadamantano) estão em fase clínica e serão destacados no Capítulo 6 desse trabalho. Porém, o que cabe destacar é que esse ligante pta é solúvel em água e auxilia na atividade biológica desses compostos, podendo apresentar intercalações com bases nitrogenadas do DNA⁶. Também foi observado que organometálicos de Pd(II) contendo ligante dppf (difenilfosfinoferroceno- abordados no Capítulo 5) mostraram-se ativos *in vivo* e *in vitro* e são agentes promissores⁷.

Nascimento e colaboradores⁸, relataram um exemplo de aplicação biológica de ligantes fosfínicos e N-S coordenados ao centro metálico de rutênio. Nesse trabalho, foram apresentados os complexos [Ru(SpymMe₂)(dppb)(N-N)]PF₆ (ESQUEMA 3) e [Ru(SpymMe₂)(dppb)(Me-bipy)]PF₆ (onde, SpymMe₂=4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina e N-N=metilbipiridina). Tais compostos apresentaram boa atividade em testes preliminares *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv ATCC 27264), com valores similares aos encontrados com a utilização de isoniazida, medicamento utilizado no tratamento da tuberculose. Esses mesmos complexos também foram testados em linhagens de câncer de mama (MDA-MB-231) e apresentaram valores de IC₅₀ de 0,46 ± 0,02 μM e 0,43 ± 0,08 μM, respectivamente. Os valores obtidos mostraram uma atividade inibidora maior do que apresentado pelo composto cisplatina (IC₅₀ = 63 ± 5 μM), o que indica a grande eficiência dos complexos como potenciais agentes antitumorais e agente antituberculose⁸.



ESQUEMA 3 – FORMAÇÃO DO COMPLEXO $[Ru(SpymMe_2)(dppb)(N-N)]PF_6$.
 FONTE: ADAPTADO DE NASCIMENTO E COLABORADORES.⁸

Nosso grupo de pesquisa vem reportando o estudo de complexos de rutênio(II) com diferentes ligantes fosfínicos, bem como a reatividade dos complexos formados, aplicações que vão desde atividade catalítica a atividade biológica^{9,10,11,12,13,14,15,16}. Como exemplo, Cavarzan e colaboradores⁹, relataram a síntese de complexos com fórmula geral, *trans*- $[RuCl_2(CO)(PR_3)]$ (em que N-N= diiminas ou diaminas; PR_3 = trifenilfosfina ou tri-*p*-toluilsfosfina) (ESQUEMA 4). Os complexos foram testados como pré-catalisadores para a redução da acetofenona em condições de transferência de hidrogênio, utilizando isopropanol como fonte de hidrogênio. Os resultados obtidos na proporção molar de catalisador/base/substrato foi de 1:20:1000 e observou-se a produção de conversões em até 83%, em 24 h, enquanto a proporção 1:20:500 forneceu conversões em até 96% em 4 h. Além disso, a acetofenona *p*-substituída foi reduzida com conversões em até 95 %, dentro de 135 min do tempo de reação. Os complexos contendo os ligantes 2-aminometilpiridina (ampy) e etilenodiamina (en), foram os mais ativos, pois a unidade "RuH-NH" promoveu reações através de mecanismo de esfera externa⁹.



ESQUEMA 4 – ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS *trans*- $[RuCl_2(CO)(PR_3)]$. FONTE: CAVARZAN E COLABORADORES⁹.

Outro trabalho recentemente divulgado por da Silva e colaboradores¹³ foi a síntese, caracterização e atividade anti-tuberculose de uma série de

complexos rutênio cimen (II), contendo ligantes aminofosfínicos, com fórmula geral: $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{P-N-R-P})]_x$ ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Py} - \mathbf{[1a]}$, $\text{CH}_2\text{Ph} - \mathbf{[1b]}$, $\text{Ph} - \mathbf{[1c]}$ and $p\text{-tol} - \mathbf{[1d]}$; $\text{X} = \text{PF}_6^-$ ou BF_4^- , contra-íon) (FIGURA 27). Foram realizados estudos preliminares com esses complexos contra a *Mycobacterium tuberculosis* (anti-MTb), e verificou-se que os valores obtidos pelo método de MIC_{90} (concentração mínima inibitório em 90%), foi comparável ao etambutol (droga usada no tratamento da tuberculose). Também, foi observado que o complexo $\mathbf{[1a]}\cdot\text{BF}_4$ foi o que apresentou o maior índice de seletividade.

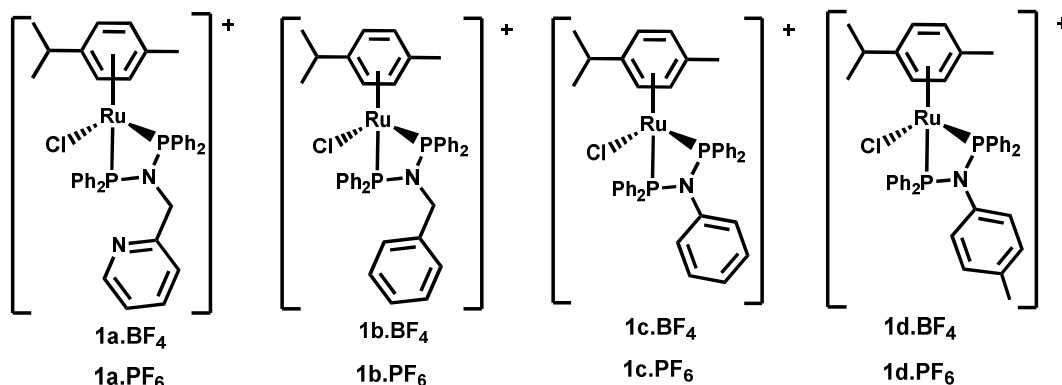


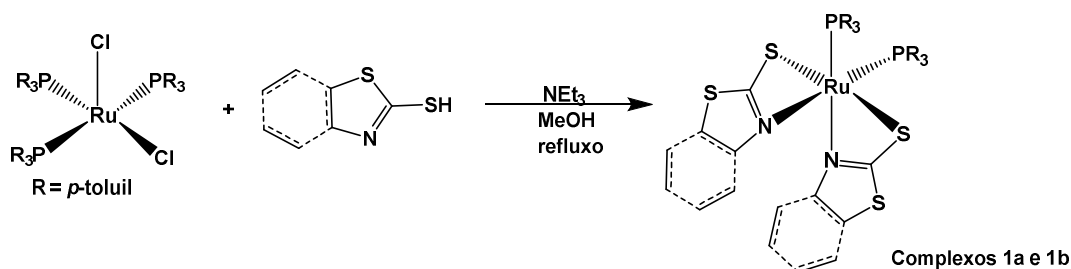
FIGURA 27 – COMPLEXOS RU-ARENO COM DIFERENTES LIGANTES AMINOFOSFÍNICOS E COM VARIAÇÃO NO CONTRA-ÍON.

FONTE: DA SILVA E COLABORADORES¹³.

4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

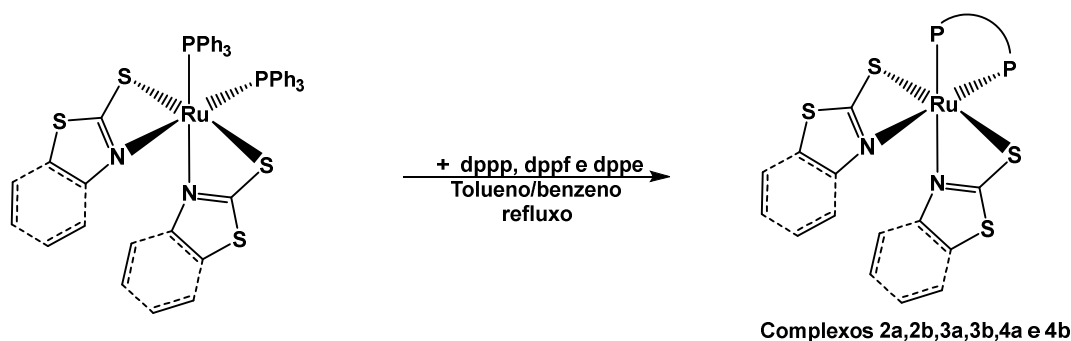
4.2.1 Considerações sobre as sínteses

A obtenção dos complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ (ESQUEMA 5) foi alcançada por meio da reação entre os ligantes N-S (Hmctz - **a** e Hmcbtz - **b**) com trietilamina, em metanol, e em seguida, com adição do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_3]$. Essa síntese é similar a série *cis*- $[\text{Ru}(\text{N-S})_2\text{PPh}_3)_2]$, obtida anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa¹⁵.



ESQUEMA 5 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE $[\text{Ru}(\text{N-S})_2\text{P}\{p\text{-tol}\}_3]_2$.

Já para a série dos complexos denominados $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$, foram observadas algumas dificuldades durante a purificação e obtenção dos mesmos. Os complexos desta série foram obtidos através da reação dos precursores $[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{PPh}_3)_2]^{15}$ e $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{PPh}_3)_2]^{15}$ com os ligantes bifosfínicos: dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano), dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) e dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano), conforme apresentado no ESQUEMA 6.



ESQUEMA 6 – ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$. SENDO QUE P-P: dppp, dppf E dppe.

Assim, como o intuito dessa parte do trabalho foi a obtenção de uma série do tipo $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$, para avaliar os efeitos dos ligantes P-P e N-S. As sínteses foram realizadas na proporção de 1 precursor: 1,2 bifosfina, variando o solvente e o tempo de reação conforme descrito na parte experimental.

As sínteses dos complexos contendo a bifosfina – dppp foram demonstradas de fácil condução, alto rendimento e rapidez, comparada com as demais. No caso da síntese do complexo **3a**, também não foram observadas dificuldades de execução. Porém, para os complexos **3b**, **4a** e **4b**, as sínteses foram testadas em diferentes solventes e diferentes tempos de reação para possibilitar a obtenção de produtos com maior grau de pureza.

CAPÍTULO 4 – COMPLEXOS DERIVADOS DE LIGANTES FOSFÍNICOS

Todavia, os complexos **4a** e **4b** não se apresentam totalmente puros (80%), contudo os mesmos serão discutidos no tópico referente a RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

4.2.2 Análise Elementar

Os resultados das análises elementares dos compostos **2a**, **2b** e **3b** estão apresentados na TABELA 1, e os valores obtidos estão de acordo com o esperado.

TABELA 1 – DADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR (CHNS) OBTIDOS DE ALGUNS COMPLEXOS SINTETIZADOS.

Complexo	%C	%H	%N	%S
	Exp. / Calc.*	Exp./ Calc.	Exp. / Calc.	Exp./ Calc.
2a	53,35/(52,85)	4,66/ 4,57	3,64/3,74	16,21/ 17,10
2b	57,96/58,21	4,22/ 4,05	3,29/ 3,31	14,61/15,16
3b	57,74/ 58,36	3,82/3,67	2,47/ 2,84	12,59/12,98

* Exp.= experimental; Calc.= calculado . Complexos **1a**, **1b** e **3a** não foram analisados.

4.2.3 Condutividade Molar

Os valores das condutividades molares, realizadas em solução de diclorometano ($[\text{complexo}] = 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), e são compatíveis com soluções não condutoras, indicando a presença de complexos neutros¹⁷.

4.2.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

As análises de espectroscopia vibracional na região do Infravermelho foram realizadas para os complexos da série contendo ligantes monofosfínico série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ e bifosfínicos $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$. A TABELA 2 resume os modos vibracionais com as principais atribuições tentativas dos espectros vibracionais.

CAPÍTULO 4 – COMPLEXOS DERIVADOS DE LIGANTES FOSFÍNICOS

TABELA 2 - ATRIBUIÇÃO DOS PRINCIPAIS ESTIRAMENTOS OBSERVADOS PARA OS COMPLEXOS **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **3a** e **3b**. (VALORES EM cm^{-1}).

Série	Ligante a (cm^{-1})	Ligante b (cm^{-1})
1a e 1b [Ru(N-S) ₂ (P{ <i>p</i> -tol} ₃) ₂]	$\nu_{\text{C-S}}$ 621 (F)	$\nu_{\text{C-S}}$ 622(F)
	$\nu_{\text{C=N}}$ 1501 (M)	$\nu_{\text{C=N}}$ 1497 (f)
	$\nu_{\text{C-H}}$ 3025(f), 3040 (f)	$\nu_{\text{C-H}}$ 3054(f), 3017 (f)
	$\nu_{\text{P-C}}$ 521(F), 1050(F), 1016 (F)	$\nu_{\text{P-C}}$ 516(F), 1086(F), 806(F)
2a e 2b [Ru(N-S) ₂ (dppp)]	$\nu_{\text{C-S}}$ 692 (F)	$\nu_{\text{C-S}}$ 692(F)
	$\nu_{\text{C=N}}$ 1429 (M)	$\nu_{\text{C=N}}$ 1497 (f)
	$\nu_{\text{C-H}}$ 3042(f), 2917 (f)	$\nu_{\text{C-H}}$ 3055(f), 2917 (f)
	$\nu_{\text{P-C}}$ 507(F), 1035(F)	$\nu_{\text{P-C}}$ 501(F), 1390(F)
3a e 3b [Ru(N-S) ₂ (dppf)]	$\nu_{\text{C-S}}$ 698 (F)	$\nu_{\text{C-S}}$ 689 (F),
	$\nu_{\text{C=N}}$ 1436 (F)	$\nu_{\text{C=N}}$ 1589 (f)
	$\nu_{\text{C-C}}$ 1130(f)	$\nu_{\text{C-C}}$ 1155 (f)
	$\nu_{\text{C-H}}$ 3050(f), 2923 (f)	$\nu_{\text{C-H}}$ 3056(f), 2934 (f)
	$\nu_{\text{P-C}}$ 554(F), 1024(F), 1043(F)	$\nu_{\text{P-C}}$ 497(F), 1034(F), 1079(F)
F – Forte; M – Média; f- fraca. *Série: [Ru(N-S) ₂ (dppe)] (4a e 4b) não foi realizada a caracterização.		

De acordo com os espectros obtidos para os complexos da série [Ru(N-S)₂(P-P)] e [Ru(N-S)₂(P{*p*-tol}₃)₂] foi constatado que os mesmos são muito semelhantes entre si nas atribuições tentativas. Observa-se bandas de intensidade forte referentes às fosfinas aromáticas ν P-C (FIGURA 28-complexo **1b**). Para os complexos **3a** (FIGURA 29) e **3b** foi observado a presença da banda de média intensidade em torno de 519 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao ν Fe-Cp.

É conhecido que os ligantes N-S, quando no estado sólido, apresentam-se preferencialmente na forma tiona. Para os complexos em estudo, as ausências de bandas correspondentes ao grupo N-H (3200-3000 cm^{-1}) foi o primeiro indício da coordenação ter ocorrido na forma aniônica¹⁸, com o ligante apresentando uma carga negativa. As principais bandas referentes aos ligantes N-S coordenados ocorrem entre 621-689 cm^{-1} , referente a C-S (621-622 cm^{-1}) e estiramentos C=N (1430-1600 cm^{-1}), que confirmam que o ligante está na forma -C=N- do anel heterocíclico, assim, confirmando a coordenação na forma aniônica¹⁹. Os dados obtidos a partir do espectro vibracional corroboram aos dados da RMN de ³¹P[¹H] e ¹H.

Os espectros vibracionais para os complexos **1b** e **3a** são apresentados nas FIGURAS 28 e 29, respectivamente.

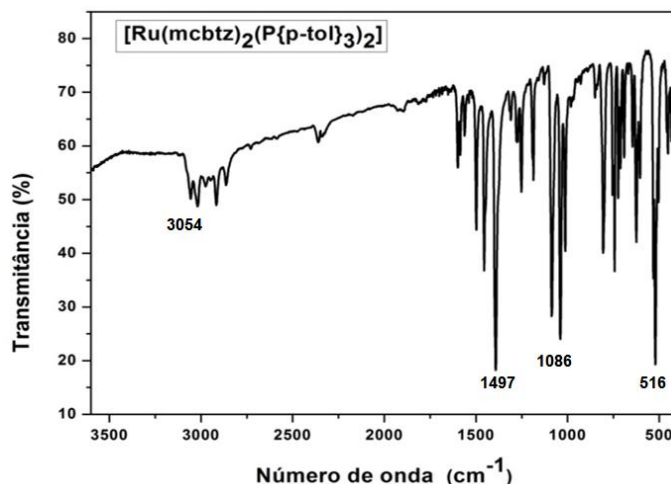


FIGURA 28 – ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO PARA O COMPLEXO **1b**

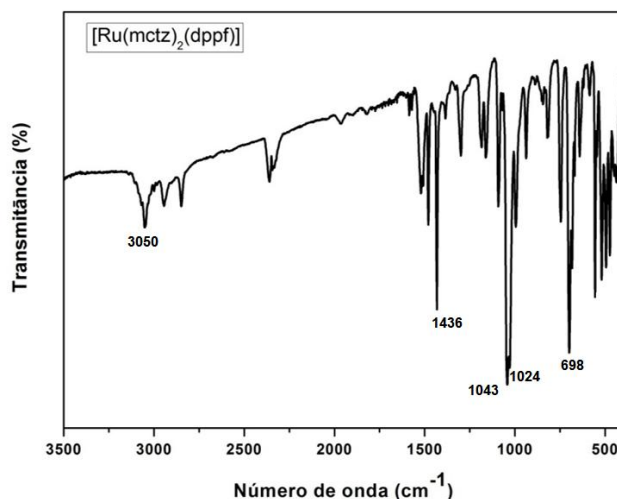


FIGURA 29 – ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO PARA O COMPLEXO **3a**

4.2.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ³¹P{¹H} e ¹H

A sobreposição dos espectros de RMN de ³¹P{¹H} para os complexos monofosfínicos **1a** e **1b** pertencentes a série [Ru(N-S)₂(P{*p*-tol}₃)₂], estão apresentados na FIGURA 30. Por meio dos espectros dos complexos foi constatado um simpleto para ambos os compostos, indicando a equivalência química dos fósforos do ligante *p*-tritoluifosfina (P{*p*-tol}₃)₂²⁰. O deslocamento

químico na de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo **1a** apresentou valor de 51,56 ppm e para o complexo **1b**, 50,19 ppm, respectivamente.

A diferença no deslocamento químico pode ser atribuída ao caráter mais básico do ligante mctz/**a** ($\text{pK}_a = 11,00$) do que o ligante mcbtz/**b** ($\text{pK}_a = 6,93$)²¹, pois a presença de um anel aromático no ligante mcbtz (hibridização sp^2) estabiliza a base conjugada através da deslocalização da carga negativa influenciando no menor deslocamento químico.

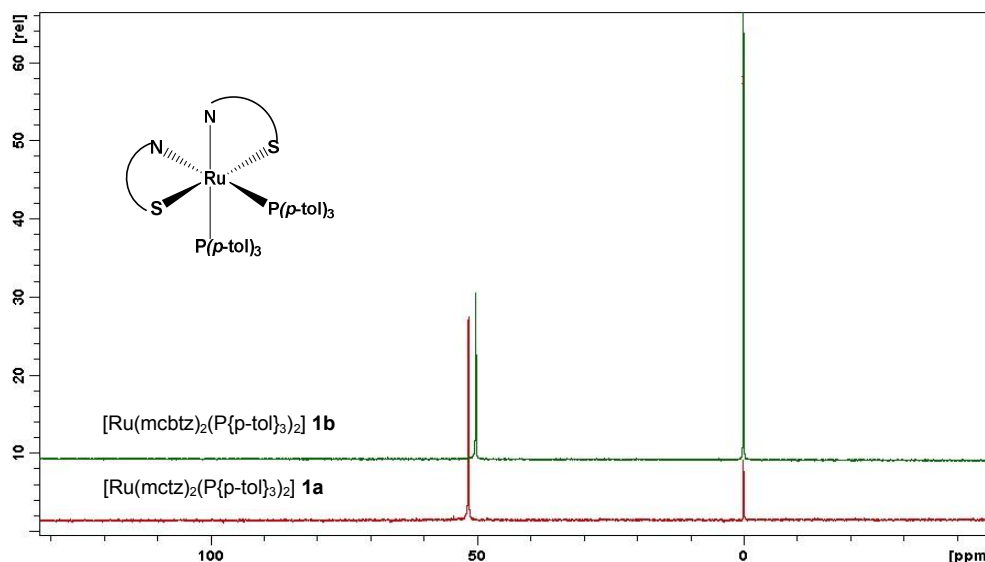


FIGURA 30 – SOBREPOSIÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ PARA OS COMPLEXOS **1A** E **1B**.

Em relação aos complexos bifosfínicos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$, todas as reações foram monitoradas (retirando alíquotas) por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, pois essa técnica permite monitorar o andamento das sínteses, sendo de grande importância para a caracterização e determinação estrutural de complexos fosfínicos.

Assim, na FIGURA 31 é apresentado o acompanhamento (18-48h) por meio da RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ na síntese do complexo **3a**. A sobreposição dos espectros mostra o monitoramento da reação entre o precursor *cis*- $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ ¹⁵ com o ligante dppf nas primeiras 18 h de reação (FIGURA 31- a). Observa-se no espectro da FIGURA 31-(a) o sinal da trifenilfosfina (PPh_3) livre em δ -5,5 ppm, por consequência da saída do ligante monofosfínico da esfera de coordenação, também verifica-se o sinal do ligante adicionado na

síntese (dppf), o sinal do precursor em 53,5 ppm e a formação de um novo produto próximo ao precursor. Após 48 h de reação, conforme observado no espectro (b) da FIGURA 31, foi possível isolar um novo produto.

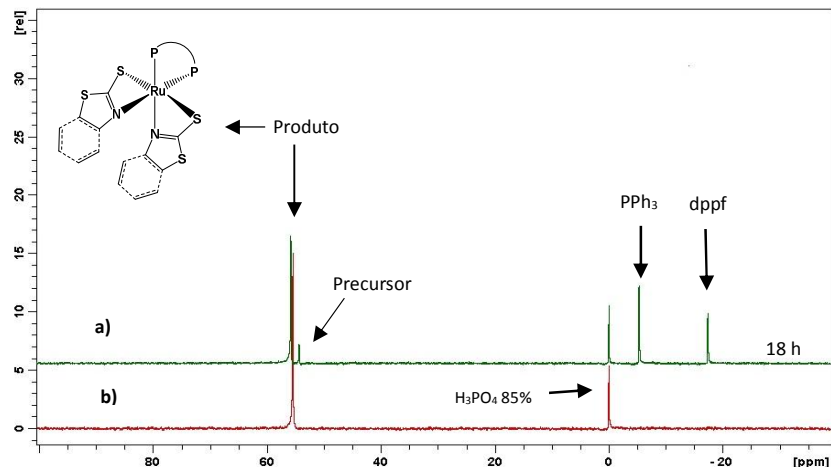


FIGURA 31 – A) ESPECTRO DE RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (APÓS 18 H), ENTRE O PRECURSOR C/S- $[\text{Ru}(\text{MCTZ})_2(\text{PPh}_3)_2]$ COM O LIGANTE DPPF (REFERÊNCIA USADA H_3PO_4 85 %, EM DCM). B) COMPLEXO **3A** APÓS 48 H (PRODUTO ISOLADO).

Dessa maneira, os complexos bifosfínicos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ (**2a-3b**) apresentaram apenas um simpleto na RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, referente aos núcleos de fósforo em ambientes químicos equivalentes²⁰. Na FIGURA 32 estão representados os espectros e os respectivos deslocamentos químicos para cada complexo.

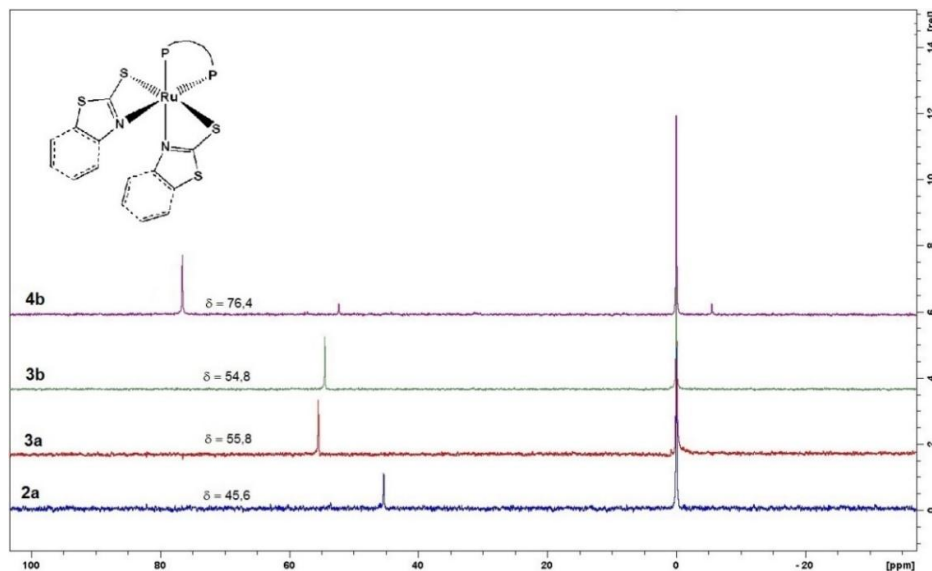


FIGURA 32 – SOBREPOSIÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ PARA OS COMPLEXOS **2a,3a,3b** E **4b**. NA INSERÇÃO A ESTRUTURA PROPOSTA.

Os deslocamentos químicos observados para cada um dos complexos, bem como os valores para os ligantes livres, variação dos deslocamentos químicos ($\Delta S = \delta_{\text{complexo}} - \delta_{\text{ligante livre}}$) e o número de membros formados nos anéis são apresentados na TABELA 3.

TABELA 3 – DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ PARA OS COMPLEXOS DA SÉRIE $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$, BEM COMO SEUS LIGANTES BIFOSFÍNICOS LIVRES E COMPLEXOS REPORTADOS.

Compostos	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)	ΔS (ppm)	Nº de membros nos anéis
$[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppp})]$ (2a)	45,6	63,4	6
$[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{dppp})]$ (2b)	43,8	61,6	6
$[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppf})]$ (3a)	55,8	73,1	6
$[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{dppf})]$ (3b)	54,5	71,8	6
$[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppe})]$ (4a)	78,2	90,2	5
$[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{dppe})]$ (4b)	76,4	88,4	5
$[\text{Ru}(\text{mcbtz})_2(\text{dppb})]$ ¹	51,2	68,0	7
$[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppb})]$ ¹	53,8	70,6	7
$[\text{Ru}(\text{pyS})_2(\text{dppm})]$ ²²	31,4	43,4	4
$[\text{Ru}(\text{pyS})_2(\text{dppe})]$ ²³	74,0	90,6	5
Dppp	-17,8	----	----
Dppf	-17,3	----	----
Dppe	-12	----	----

¹ Dados obtidos no nosso grupo.

Conforme observado na TABELA 3, os complexos contendo o ligante mctz/**a** apresentam deslocamentos químicos mais desprotegidos quando comparado aos complexos com o ligante mcbtz/**b**, como, **2a** > **2b**; **3a** > **3b** e **4a** > **4b**. O aumento da basicidade do ligante (mctz > mcbtz) influencia na diferença dos deslocamentos químicos, sendo que a mctz/**a** apresenta maior densidade eletrônica, desblindando o núcleo de fósforo e consequentemente aumentando o deslocamento químico no RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

A série de complexos $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ apresenta uma tendência bem estabelecida com o tamanho do anel quelato formado das bifosfinas, com o deslocamento químico obtido, conforme reportado por Garrou²⁴, e igualmente relatado para complexos do tipo *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})_2]$ ²⁵.

É importante destacar que complexos contendo bifosfinas que formam anéis quelatos de cinco membros, como a dppe (TABELA 3), possuem a

tendência em apresentar os fósforos altamente desprotegidos na RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, chamado de “*ring contribution*”²⁴. Já complexos com a dppp, os quais formam anéis quelatos de 6 membros (FIGURA 33), possuem os deslocamentos químicos em regiões de menor frequência, tendo uma maior proteção dos átomos de fósforos. O complexo com o ligante dppf não segue o padrão da família das bisfosfinas com ponte alquil, porém forma um anel quelato de 6 membros.

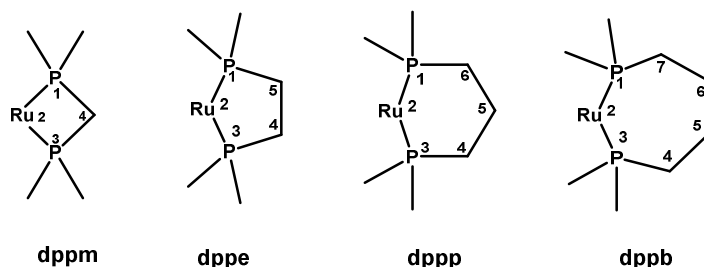


FIGURA 33 – REPRESENTAÇÃO DA FORMAÇÃO DO ANEL QUELATO DAS BIFOSFINAS COM O CENTRO METÁLICO P-RU-P.

Os valores obtidos (TABELA 3) foram comparados com trabalhos similares encontrados na literatura. Assim, confrontando a série de complexos $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{dppb})]^{26}$ (N-S= mctz e mcbtz; dppb = 1,4-bis(difenilfosfino)butano) com as séries aqui apresentadas, observa-se a sequência no tamanho do anel quelato. Os complexos com a dppb, formam anéis de 7 membros entre as bifosfinas e o centro metálico, levando a menor proteção dos átomos de fósforos e, conseqüentemente, o deslocamento químico para regiões de maior frequência, quando comparados aos complexos com a dppp.

Lobana e colaboradores²²; sintetizaram complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{N,S-pyS})_2(\text{dppm})]$ (em que pys: mercaptopiridina; dppm: Bis(difenilfosfino)metano) e $[\text{Ru}(\text{N,S-pymS})_2(\text{dppp})]$ (em que pymS: 2-mercaptopirimidina) similares as séries obtidas neste trabalho. Esses complexos exibiram deslocamentos químicos na RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em 31,40 ppm e 46,7 ppm, respectivamente. O segundo complexo reportado na literatura, apresenta um valor muito próximo ao obtido para $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppp})]$ (δ/ppm : 45,6) (TABELA 3). Ainda, o complexo $[\text{Ru}(\text{N,S-pyS})_2(\text{dppm})]$ revela a correlação do número de membros do anel quelato formado com o deslocamento químico. A dppm forma um anel quelato de 4

membros, conseqüentemente leva a um deslocamento químico para regiões de menor frequência²². Ademais, as estruturas propostas e obtidas (pela difração de raios X) por Lobana e colaboradores, tem a mesma relação com a que estamos propondo, onde os átomos de nitrogênio estão em posição *trans* aos fósforos, átomos de enxofre mutuamente *trans* entre si e ligantes N-S coordenados na forma bidentada, também confirmada pela difração de raios X.

Poelhsitz e colaboradores²³ sintetizaram uma série de complexos bifosfínicos do tipo $[\text{Ru}(\text{pyS})_2(\text{P-P})]$ (em que P-P = dppe (**1**), dppp (**2**), pyS: 2-mercaptopiridina) análogas aos complexos obtidos no presente trabalho. Os valores de deslocamentos químicos encontrados na RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo **1** indicaram um simpleto em 74,0 ppm e para o complexo **2** um simpleto em 42,1 ppm²³. Deste modo, os valores de deslocamento dos complexos obtidos (TABELA 3) são similares aos complexos reportados na literatura e mantem a estabelecida relação com o tamanho do anel quelato das bifosfinas.

No que se refere aos valores obtidos na variação do deslocamento químico ($\Delta\text{S/ppm}$)(TABELA 3), observa-se que os mesmos entram em concordância com a formação do anel quelato.

Em relação a estabilidade de complexos monofosfínico comparado a complexos bifosfínico, foi observado que complexos bifosfínicos são mais estáveis e menos reativos. Por exemplo, complexos *cis*- $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ ¹⁵ e $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{\text{p-tol}\}_3)_2]$ foram testados quanto à sua reatividade frente ao solvente dimetilsulfóxido (DMSO) e demonstraram ser mais reativos do que complexos $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{dppb})]$ e $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{dppp})]$. Esses dados foram obtidos por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e foi possível constatar que em 48 h os complexos monofosfínicos reagem com o solvente e formam um novo produto, já os bifosfínicos são mais estáveis em até uma semana de estudo. Essa relação é confirmada por outros trabalhos relatados pela literatura⁴, pois a formação do anel quelato estabiliza mais esse tipo de complexo.

Os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{\text{p-tol}\}_3)_2]$ e $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ foram caracterizados por RMN de ^1H e devido à similaridade das séries os deslocamentos químicos e as respectivas atribuições encontram-se resumidamente na TABELA 4. Essas atribuições dos sinais de ^1H foram feitas

CAPÍTULO 4 – COMPLEXOS DERIVADOS DE LIGANTES FOSFÍNICOS

de acordo com as correlações observadas nos espectros, por comparação com valores de deslocamento químico para complexos análogos e para os ligantes livres.

TABELA 4 - VALORES DE DESLOCAMENTO QUÍMICO δ (ppm), INTEGRAÇÃO E ATRIBUIÇÕES DE ^1H PARA OS COMPLEXOS **1a-3b**.

Complexos	δ (ppm) , integração e atribuição
1a	6,8-7,2 (m, 24 H <i>Ph</i>); 2,5-3,3 (8H – CH ₂ - mctz-); 2,24-2,39 (s, 18H – Ph-CH ₃).
1b	7,8-8,0 (d, 2 H <i>Ph</i> – mcbtz-); 6,5-7,3 (m, 30H <i>Ph</i>) e 2,2-2,3 (s, 18H – Ph-CH ₃)
2a	7,2-7,6 (m, 20 H <i>Ph</i> – dppp); 2,0-3,0 (m, 8H – CH ₂ mctz-); 2,3-3,5 (m, 6H - CH ₂ dppp)
2b	7,8-7,1 (m, 20 H <i>Ph</i> – dppp e 8 H <i>Ph</i> – mcbtz-); 2,5-3,8 (m, 6H - CH ₂ dppp)
3a	7,1-7,7 (m, 20H, <i>Ph</i>), 4,61-4,55 (s, 4H, Cp), 4,30-4,19 (m, 4H, Cp), 3,33-3,23 (m, 3H, CH ₂ – mctz), 3,06 -2,91 (m, 1H, CH ₂ - mctz), 2,8-2,65 (q, 4H, CH ₂ - mctz)
3b	7,82-7,64 (m, 8H, CH ₂ – mcbtz-), 7,43-6,81 (m, 20H, <i>Ph</i>) 4,88-4,80 (s, 4H, Cp), 4,33-4,22 (m, 3H, Cp), 4,20-4,13 (1s, 3H, Cp).

Nas FIGURAS 34 e 35 são apresentados os espectros de RMN de ^1H dos complexos **1b** e **3a**, respectivamente. Na FIGURA 34, observa-se no espectro do complexo **1b** a coordenação do ligante mcbtz desprotonado ao centro metálico, o que pode ser confirmado pela ausência do hidrogênio ácido na região mais desprotegida referente ao ligante mcbtz livre (12 ppm)¹⁵. Ainda, nas faixas de deslocamento químico de 6,5 a 8 ppm são encontrados os hidrogênios de anéis aromáticos^{15, 27}. A integração dos sinais em 50 hidrogênios é coerente com a estrutura proposta. Da mesma forma, foi observado para o complexo **1a**, a coordenação do ligante mctz, na faixa de deslocamento entre 2,5-3,3 ppm, característica dos sinais pertencentes aos -CH₂ do anel do ligante.

Os espectros apresentam similaridade entre si, por exemplo, para os complexos **2a** e **3a**, possuem sinais semelhantes quanto ao ligante mctz, mas diferem em relação aos ligantes bifosfínicos em cada um. No caso do complexo **3a**, os hidrogênios dos anéis do grupo ferrocenil são deslocados para regiões mais blindadas, no espectro (FIGURA 35) é possível observar a região de 4,1-

CAPÍTULO 4 – COMPLEXOS DERIVADOS DE LIGANTES FOSFÍNICOS

4,6 ppm este grupamento, já na região mais desblindada do espectro (7,1-7,7ppm), estão os sinais relativos aos grupos aromáticos fenil (Ph) do ligante bifosfínico similares aos hidrogênios encontrados para o complexo **2a**. A mesma similaridade foi observado para os complexos **2b** e **3b**.

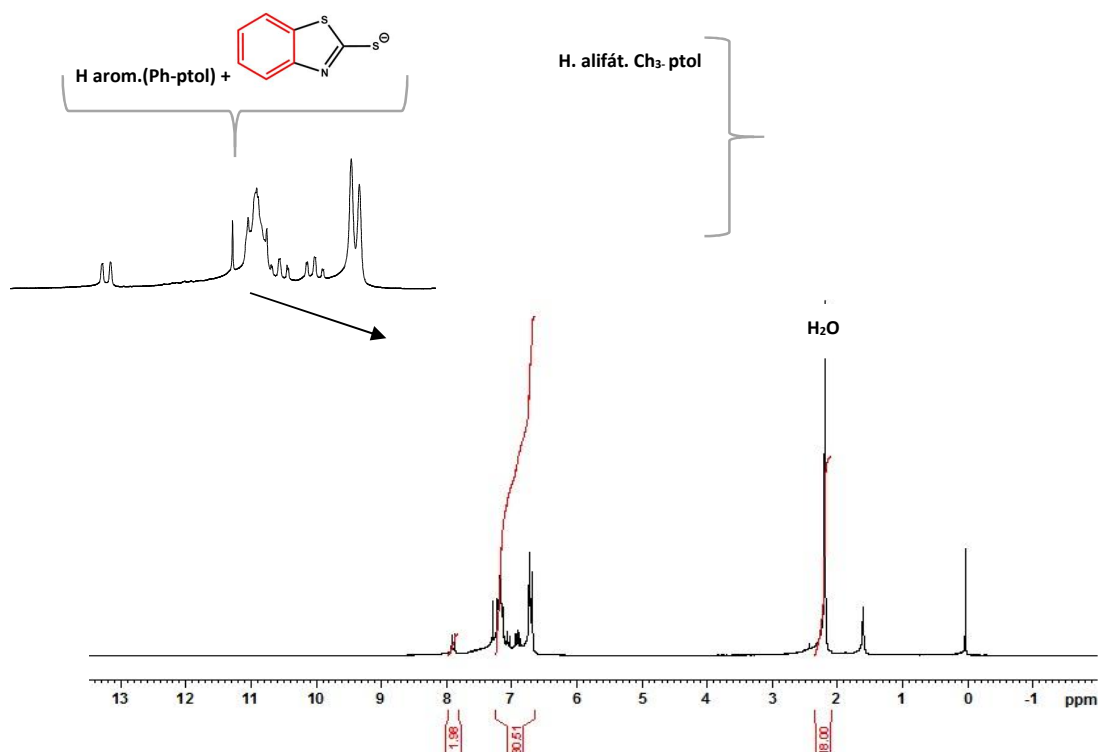


FIGURA 34 – ESPECTRO DE RMN DE ¹H DO COMPLEXO **1b**. NA INSERÇÃO AS ESTRUTURAS E AS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.

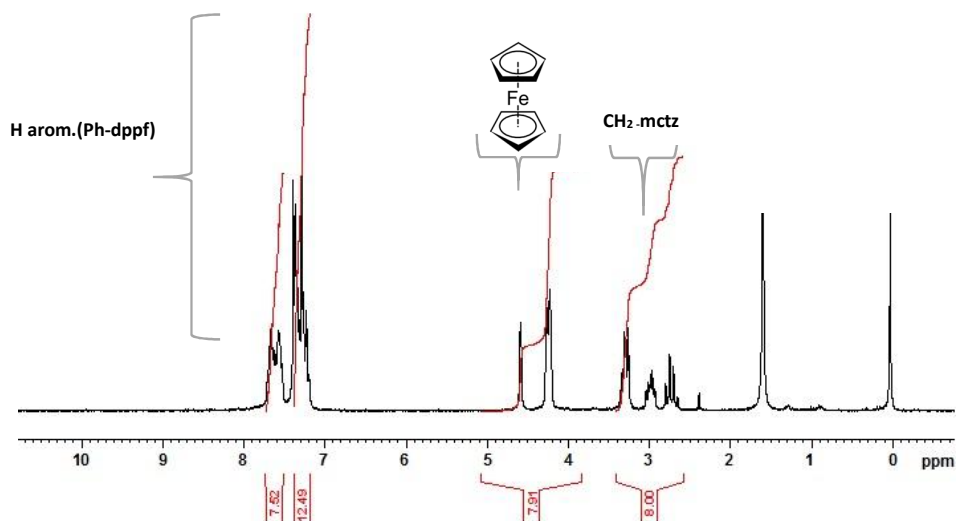


FIGURA 35 – ESPECTRO DE RMN DE ¹H DO COMPLEXO **3a**. NA INSERÇÃO AS ESTRUTURAS E AS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.

CAPÍTULO 4 – COMPLEXOS DERIVADOS DE LIGANTES FOSFÍNICOS

De acordo com as análises espectroscópicas estudadas, pode-se sugerir que as estruturas propostas para os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ e $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ estão em concordância com a sua caracterização.

4.2.6 Voltametria Cíclica

As análises de voltametria cíclica foram realizadas para as séries de $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ e $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ com objetivo de verificar a influência dos diferentes ligantes nos potenciais de oxidação. Os valores de área dos processos foram compatíveis com os do ferroceno para soluções de mesma concentração ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), indicando que o processo envolve apenas um elétron por rutênio²⁸.

Os complexos **1a**, **1b**, **2a** e **2b**, apresentam apenas um processo reversível atribuído ao par redox $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$. Os complexos **3a** e **3b** apresentaram dois processos redox, sendo o primeiro atribuído ao par redox $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$, e o segundo processo referente ao par redox $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}$. Esse segundo processo deve-se a presença do ligante dppf (ligante contendo íon metálico Fe), o qual está de acordo com a literatura para complexos de rutênio(II) com dppf²⁹.

Outros parâmetros, extraídos dos voltamogramas cíclicos estão representados TABELA 5.

TABELA 5 – DADOS OBTIDOS A PARTIR DOS VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS PARA OS COMPLEXOS **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **3a** e **3b** COM VELOCIDADE DE 100 mV s^{-1} .

Complexo	E_{pa} (V)	E_{pc} (V)	$\Delta E_{\text{p}} = E_{\text{pa}} - E_{\text{pc}}$	$E_{1/2}$ (V) $\text{Ru}^{3+}/\text{Ru}^{2+}$	$E_{1/2}$ (V) $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$	$ I_{\text{pa}}/I_{\text{pc}} $	R^2
1a	0,52	0,41	0,11	0,46	---	1,04	0,9991
1b	0,57	0,49	0,08	0,53	---	1,03	0,9992
2a	0,66	0,52	0,14	0,59	---	1,00	0,9998
2b	0,68	0,59	0,09	0,63	---	1,03	0,9991
3a	0,65	0,53	0,12	0,59	1,06	1,30	---
3b	0,67	0,49	0,18	0,58	1,08	1,66	---

*Valores de potencial anódico (E_{pa}), Potencial catódico (E_{pc}), e Corrente anódica (I_{pa}) pela Corrente catódica (I_{pc}) foram obtidos para o primeiro processo referente ao par redox $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$. $E_{1/2}$: potencial de meia onda. ΔE_{p} : diferença entre os potenciais de pico.

De acordo com os dados obtidos (TABELA 5), os complexos estudados **1a-2b** apresentam a relação de corrente anódica por corrente catódica: $|I_{pa}/I_{pc}|$ iguais a 1, sendo este um dos critérios de reversibilidade, comprovando que os processos eletroquímicos para esses complexos são reversíveis. Os complexos **3a** e **3b** apresentaram valores de $|I_{pa}/I_{pc}|$ maiores do que 1, demonstrando a irreversibilidade do sistema²⁸.

Os voltamogramas obtidos com diferentes velocidades de varredura (25 a 150 mV s^{-1}) para os complexos **1a-2b** e **3a-3b** (em 100 mV s^{-1}) estão apresentados nas FIGURAS 36, 37 e 38, respectivamente.

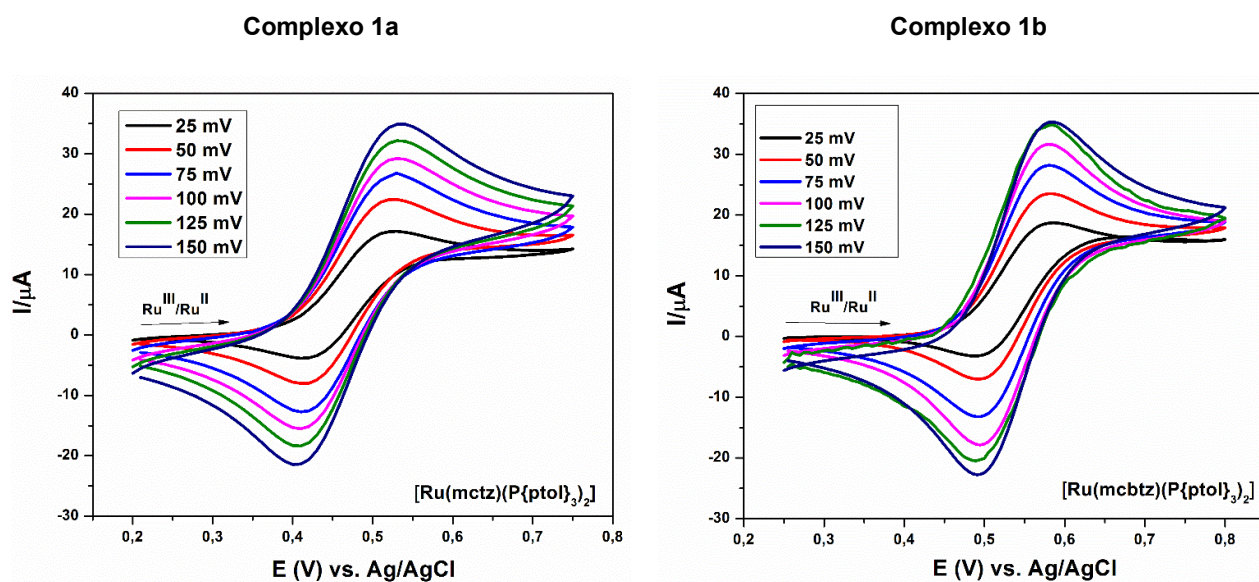


FIGURA 36 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS **1a** (A ESQUERDA) E **1b** (A DIREITA) EM 25 A 150 mV.s^{-1} .

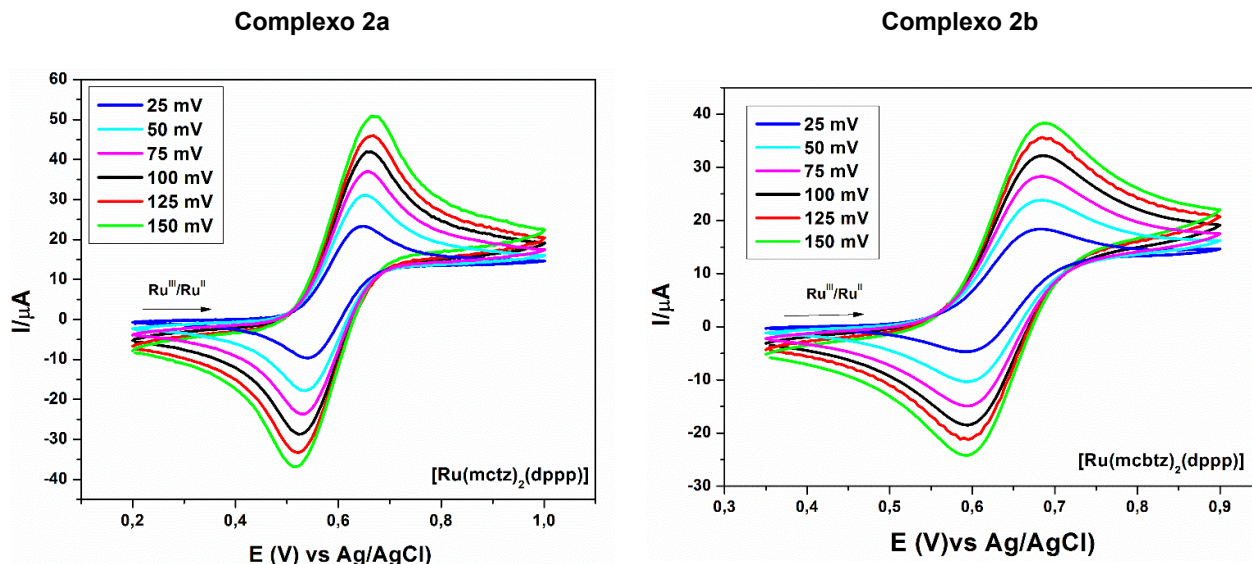


FIGURA 37 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS **2a** (A ESQUERDA) E **2b** (A DIREITA) EM 25 A 150 mV.s⁻¹.

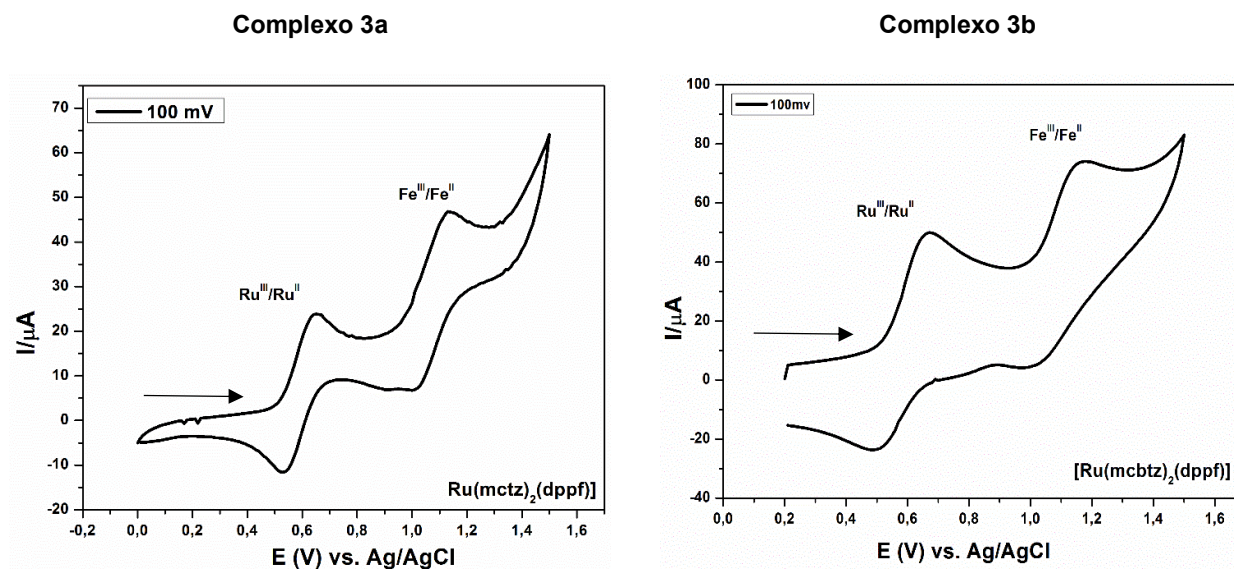


FIGURA 38 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS **3a** (A ESQUERDA) E **3b** (A DIREITA) 100 mV.s⁻¹.

De acordo com a equação de Randles-Sevcik $I_{pa} = (2,69 \cdot 10^5) \cdot n^{3/2} \cdot A \cdot D_o^{1/2} \cdot C \cdot v^{1/2}$ pode-se inferir que o pico de corrente (I_{pa}) é proporcional a raiz quadrada da velocidade ($v^{1/2}$)²⁸. Assim, foi realizado o plot de $v^{1/2}$ versus I_{pa} para os complexos **1a-2b** (TABELA 5) e os resultados revelaram que o valor de R^2 é muito próximo a 1, o qual é indicativo de processos

eletroquímicos reversíveis. Na FIGURA 39 está representado o plot para o complexo **2a**.

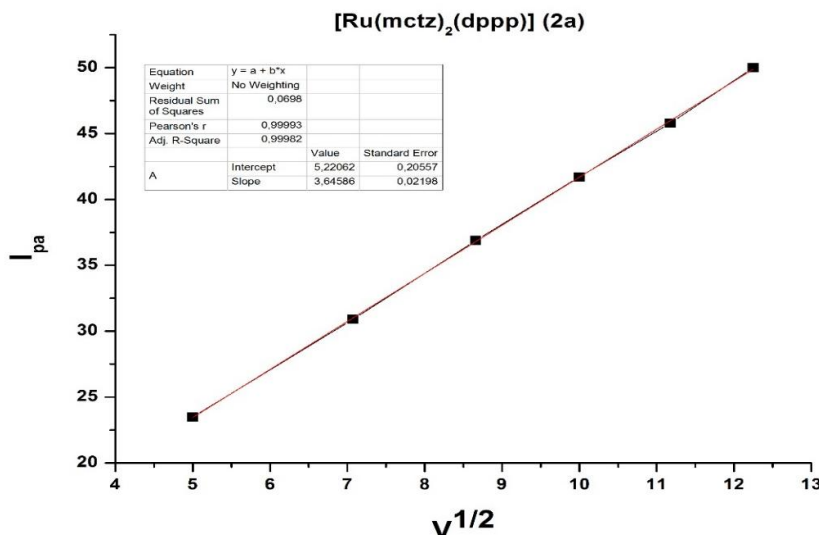


FIGURA 39 - GRÁFICO DE $V_{1/2}$ VERSUS I_{pa} PARA O COMPLEXO **2a**

Por meio da TABELA 5, foi observado que os complexos **1a** e **2b** apresentam uma tendência na diminuição do $E_{1/2}$ com o aumento do pK_a do ligante N-S (mcbtz ($pK_a=6,98$) < mctz ($pK_a=11$))²¹. O maior valor de pK_a da mctz promove o aumento da densidade eletrônica sobre o centro metálico facilitando a oxidação do rutênio. Dessa forma, o complexo **2b**, apresentou potencial de meia onda maior do que o do complexo **2a**, a mesma relação foi verificada para os complexos **1b** e **1a**. Os complexos **3a** e **3b** apresentaram valores de potencial de meia onda muito próximas.

Ainda, a respeito do $E_{1/2}$ pode-se correlacionar o mesmo a ligantes monofosfínicos, como por exemplo, os complexos contendo o ligante *p*-tritoluilsfosfina (**1a** e **1b**), os quais possuem menores valores de potencial de meia em comparação com os complexos análogos descritos, [Ru(mctz)(PPh₃)₂]¹⁵ ($E_{1/2}$ = 0,55 V) e [Ru(mcbtz)(PPh₃)₂]¹⁵ ($E_{1/2}$ = 0,63 V). Isso se deve a basicidade da *p*-tritoluilsfosfina, a qual apresenta caráter mais básico (pK_a = 3,84)³⁰ do que o ligante trifenilsfosfina (pK_a = 2,73)³⁰, transferindo mais densidade eletrônica para o metal, facilitando a retirada de elétrons e assim diminuindo o valor do potencial de meia onda.

A mesma relação foi observada para complexos contendo bifosfinas. Como por exemplo, o complexo **2a** comparado com o complexo $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppb})]^1$, (mesmo ligante N-S), apresentou maior valor de $E_{1/2}$ do que o complexo reportado. Pois, tratando-se dos ligantes bifosfínicos distintos, o ligante dppb apresenta maior basicidade ($\text{pK}_a = 4,70$) e menor valor de $E_{1/2} = 0,57 \text{ V}$ do que o ligante dppp ($\text{pK}_a = 4,50$)³¹, entrando em concordância com o que já foi mencionado.

O complexo **3a**, demonstrou possuir dois processos redox, com valor de $E_{1/2}$ em $0,59 \text{ V}$ para o par $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$ e $1,06 \text{ V}$ para o segundo processo ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)(TABELA 5). Comparativamente, Gallati e colaboradores³² sintetizaram o complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$, o qual apresentou valores de $E_{1/2}$ de $0,64\text{V}$ e $0,98\text{V}$, referentes aos pares $\text{Ru}^{3+}/\text{Ru}^{2+}$ e $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$, assim observa-se que os valores e as atribuições mostraram-se similares ao perfil apresentado para os complexos **3a**.

4.2.7 Difração de raios X

Os monocristais dos complexos $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppp})]$ **2a** e $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppf})]$ **3a** sintetizados neste trabalho, foram obtidos por evaporação lenta de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ e CH_2Cl_2 , respectivamente. Por similaridade a série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ foram obtidas estruturas dos complexos $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppb})]$ (onde dppb= 1,4-bis(difenilfosfino)butano) denominado como **7a** e do complexo $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\kappa^2\text{-P,P-DPEphos})]$ (onde DPEphos= 2-bis(difenilfosfino)fenil-éter) denominado como **8a**, esses complexos foram sintetizados e caracterizados no trabalho de mestrado, porém suas estruturas não tinham sido elucidadas e para um melhor entendimento as sínteses desses dois complexos estão apresentadas no **ANEXO 1**. Para ambos monocristais foram obtidos por evaporação lenta de CH_2Cl_2 .

As estruturas foram confirmadas pela análise de difração de raios X e corroboram as caracterizações espectroscópicas realizadas em solução e estado sólido. Os dados cristalográficos e de refinamento são apresentados resumidamente nas TABELAS 6 e 7.

CAPÍTULO 4 – COMPLEXOS DERIVADOS DE LIGANTES FOSFÍNICOS

Os complexos **2a**, **3a** e **8a** cristalizaram nos sistemas cristalinos triclinicos, apresentaram grupo espacial $P_{21/c}$ para o complexo **2a**, P_{-1} para o complexo **3a** e **8a**, respectivamente. O complexo **7a** cristalizou no sistema monoclinio, com grupo espacial $P_{21/n}$.

TABELA 6 - DADOS CRISTALOGRAFICOS DE REFINAMENTO DOS COMPLEXOS **2a**, **3a**, **7a** e **8a**.

Parâmetros	2a	3a	7a	8a
Fórmula Molecular	C ₃₃ H ₃₄ N ₂ P ₂ Ru S ₄	C ₄₁ H ₃₈ Cl ₂ Fe N ₂ P ₂ Ru S ₄	C ₃₄ H ₃₆ N ₂ P ₂ Ru S ₄	C ₄₂ H ₃₆ N ₂ O P ₂ Ru S ₄
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P_{21/c}$	P_{-1}	$P_{21/n}$	P_{-1}
Dimensão da cela				
a (Å)	13.1807(5)	11.2031(4)	15.0320 (7)	11.1719 (8)
b (Å)	23,0229 (7)	11.8716(4)	11.7675 (6)	11.8014(9)
c (Å)	11,6485(4)	16.0326(6)	20.6203 (10)	16.6201 (12)
α (°)	90	86.6450(10)	90	90.416 (3)
β (°)	111,1640(10)	88.2180(10)	108.486 (2)	92.592(3)
γ (°)	90	63.3310(10)	90	116.039 (4)
Z	4	2	4	2
W R2	0.0595	0.1757	0.0729	0,1141
Fator R	R1 = 0.0527	0,0557	0.0324	0.0515

TABELA 7 - PRINCIPAIS DISTÂNCIA DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) PARA OS COMPLEXOS **2a**, **3a**, **7a** E **8a**.

Distância de ligação (Å)				
	2a	3a	7a	8a
Ru-N(1)	2,1619(14)	2,152(4)	2,1483(16)	2,142(3)
Ru-N(2)	2,1886(14)	2,132(4)	2,1820(17)	2,189(2)
Ru-P(1)	2,2398(4)	2,2847(12)	2,2527(5)	2,2699(8)
Ru-P(2)	2,2530(5)	2,2604(12)	2,2675(5)	2,2793(9)
Ru-S(1)	2,4268(5)	2,4293(12)	2,4461(5)	2,4491(9)
Ru-S(3)	2,4257(5)	2,4503(12)	2,4247(5)	2,4271(8)

CAPÍTULO 4 – COMPLEXOS DERIVADOS DE LIGANTES FOSFÍNICOS

Principais ângulos de ligação (°)				
	2a	3a	7a	8a
N(1)-Ru-N(2)	81,79(5)	81,55(15)	82,98(6)	83,29(10)
N(1)-Ru-P(1)	92,96(4)	89,25(11)	91,59(5)	94,51(7)
N(2)-Ru-P(1)	168,55(4)	167,21(11)	167,31(5)	167,93(7)
N(1)-Ru-P(2)	163,64(4)	165,77(11)	167,35(5)	165,70(8)
N(2)-Ru-P(2)	96,66(4)	93,64(11)	91,75(5)	87,72(7)
P(1)-Ru-P(2)	91,209(16)	97,33(4)	95,752(19)	96,54(3)
N(1)-Ru-S (1)	67,13(4)	66,82(11)	66,60(5)	66,78(8)

A partir das estruturas propostas foi possível definir a posição dos ligantes coordenados ao íon metálico, sendo que os complexos apresentaram similaridade quanto a posição dos átomos e a diferença nas estruturas deve-se ao ligante bifosfínico ($[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{P-P})]$ – P-P=dppp, dppf, dppb e DPEPhos). O complexo **2a** possui dois ligantes mctz^- que estão coordenados na forma bidentada ao rutênio, os átomos de nitrogênios (N1 e N2) desse ligante encontram-se em posição *trans* aos dois átomos de fósforos (P1 e P2) do ligante dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano) (P1 e P2), e estes estão mutuamente em posição *cis* um em relação ao outro. Os átomos de enxofre S1 e S2 estão em posição *trans* reciprocamente, conforme observado na FIGURA 40.

Para o complexo **3a** (FIGURA 41), os átomos N1 e N2 da mctz^- apresentam-se em posição *trans* aos átomos de fósforo do ligante dppf. No complexo **7a** (FIGURA 42), os átomos N1 e N2 da mctz^- apresentam-se em posição *trans* aos átomos de fósforo do ligante dppb. E por fim, complexo **8a** (FIGURA 43), os átomos N1 e N2 da mctz^- apresentam-se em posição *trans* aos átomos de fósforo do ligante DPEphos. Para este complexo observa-se que o ligante DPEphos encontra-se coordenado na forma bidentada via P-P, sendo que o átomo de oxigênio não está coordenado com ao rutênio.

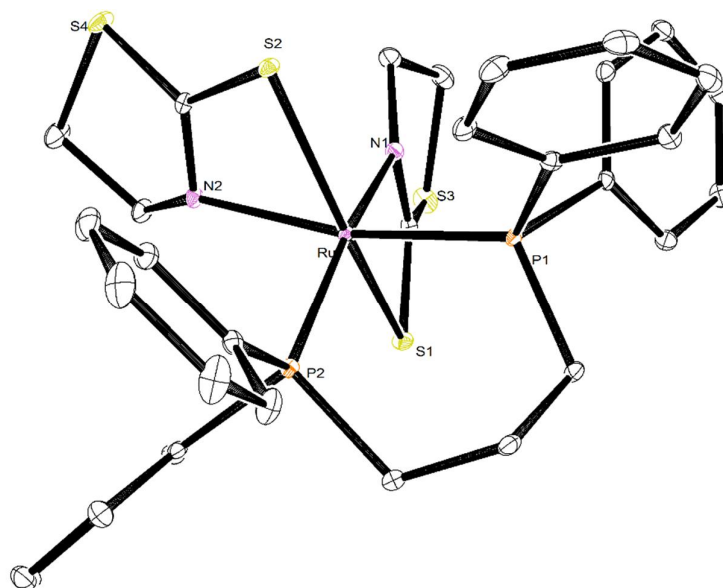


FIGURA 40 - REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO **2a** (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE). OS HIDROGÊNIOS FORAM OMITIDOS PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO.

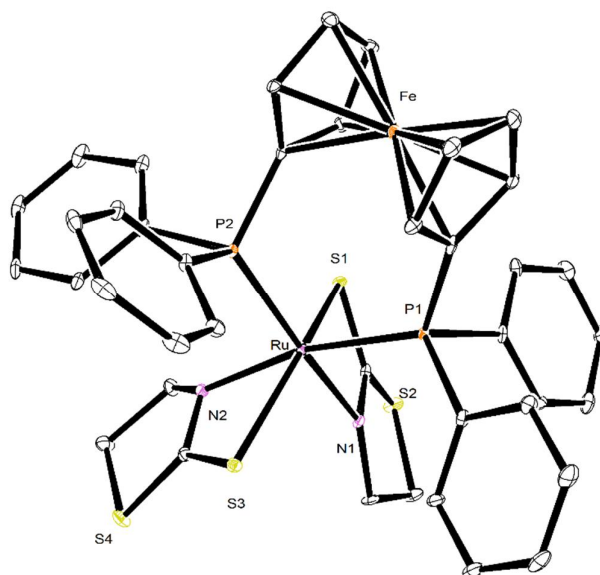


FIGURA 41 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO **3a** (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE). OS HIDROGÊNIOS FORAM OMITIDOS PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO.

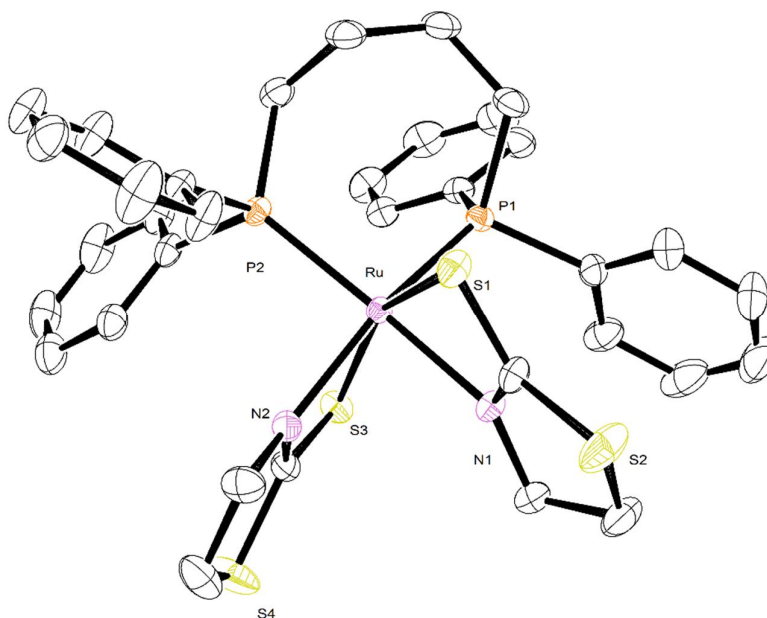


FIGURA 42 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO **7a** (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE). OS HIDROGÊNIOS FORAM OMITIDOS PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO.

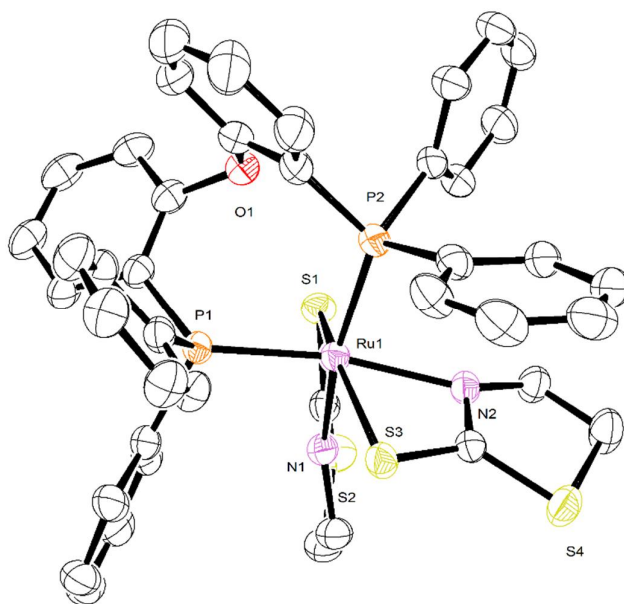


FIGURA 43 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO **8a** (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE). OS HIDROGÊNIOS FORAM OMITIDOS PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO.

O complexo **2a**, exibiu ângulo P-Ru-P 91,209 (16) e o ângulo S-Ru-N 67,13 (4), semelhantemente o complexo **3a**, exibiu baixo valor para o ângulo S-Ru-N 66,82 (11) e valor mais alto para o ângulo P-Ru-P 97,33 (4) comparado com o **2a**. O complexo **7a** exibiu ângulo P-Ru-P 95,752 (19) e o ângulo S-Ru-N 66,60 (3), e por último, o complexo **8a** apresentou ângulo P-Ru-P 96,54 (3) e o ângulo

S-Ru-N 66,78 (8). Esses dados levam as estruturas octaédricas se apresentarem distorcidas, pois o ângulo de ligação P-Ru-P são maiores do que um octaedro regular e o ângulo de ligação S-Ru-N são menores do que 90°, devido a formação de anéis quelatos de quatro membros.

Lobana e colaboradores²²; sintetizaram complexos do tipo [Ru(N,S-pymS)₂(dppp)] (em que pymS: 2-mercaptopirimidina) similares aos complexos obtidos neste trabalho, as estruturas obtidas tem a mesma relação com a encontrada nesse estudo, onde os átomos de nitrogênio estão em posição *trans* aos fósforos, átomos de enxofre *trans* mutuamente entre si.

A respeito da distância de ligação entre Ru-S(1), observou-se que os complexos **2a** e **3a** apresentam valores próximos de 2,4268 Å e 2,4293 Å. O mesmo foi observado para os complexos **7a** e **8a** com valores de 2,4461 Å e 2,4491 Å.

Os ângulos entre N-Ru-S apresentaram valores muito similares. Os ângulos P-Ru-P do complexo **2a** possuem uma diferença significativa comparado com o complexo **3a**, **7a** e **8a**, porém um ângulo maior é observado para o precursor [Ru(mctz)₂(PPh₃)₂] [100,99°]¹⁵. Assim, pode-se sugerir que essa diferença é dada aos distintos ligantes fosfínicos dppp, dppf, dppb e DPEPhos, e o precursor monofosfínico.

O ângulo P-Ru-P de 97,33° para o complexo **3a** está dentro do esperado para a dppf coordenada ao rutênio, sendo que para série [Ru(RCOO)₂(dppf)]³³ (R=CH₃-CH₃CH₂-C₆H₅⁻), este ângulo difere de 96,53 a 99,58 °

Para verificar a forma tautomérica do ligante 2-mercaptotiazolina coordenado aos complexos **2a** e **3a**, confrontou-se valores de comprimento de ligação reportados na literatura com os obtidos nesse trabalho, conforme a TABELA 8. Dessa forma, observando os valores obtidos, pode-se afirmar que a ligação simples C-N (hibridização sp³) não foi observada na ligação entre o C2 com o N3 (FIGURA 44), pois esses valores são próximos do esperado para a dupla ligação C=N (1,29 Å) (hibridização sp²)³⁴.

O comprimento de ligação C2-S (tiol) obtido para o complexo **2a** (1,71 Å) e para o complexo **3a** (1,71 Å) apresentaram-se mais longos do que o valor esperado para a dupla ligação C=S (1,62 Å), contudo mais curto do que a ligação simples C-S (1,81 Å). Os comprimentos de ligação C-S (tiol) observado para os

CAPÍTULO 4 – COMPLEXOS DERIVADOS DE LIGANTES FOSFÍNICOS

complexos são similares ao valor médio do comprimento de ligação dupla ou simples (1,71 Å), indicando uma ordem de ligação de 1,5. Esses dados demonstram que ocorre uma deslocalização de carga nessa região.

TABELA 8 – COMPRIMENTOS DE LIGAÇÕES PARA OS COMPLEXOS 2a E 3a COMPARADOS COM DADOS DA LITERATURA

Comprimento de Ligação (Å)								
#C-N	1,47	#C-S	1,81	*2a	*C-N	1,46	*C-S	1,78
#C=N	1,29	#C=S	1,62	*2a	*C=N	1,28	*C=S	1,71
				*3a	*C-N	1,45	*C-S	1,75
				*3a	*C=N	1,29	*C=S	1,71

#Dados da literatura – valores médios ^{35 36}. * Dados obtidos neste trabalho

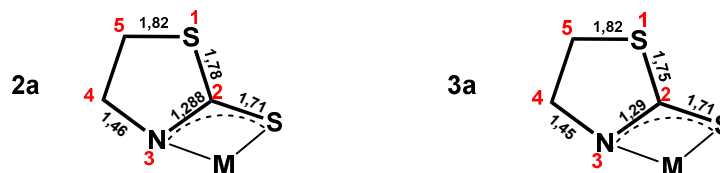


FIGURA 44 – REPRESENTAÇÃO DO LIGANTE MCTZ COM OS COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS 2a E 3a

Tem sido sugerido que a distância metal-fósforo pode ser correlacionada com o deslocamento químico do fósforo na RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para uma série de complexos contendo a mesma fosfina. Assim, foi comparado o complexo **2a** (δ/ppm : 45,6; Ru-P = 2,246 Å) com complexos reportados por Lobana e colaboradores²², contendo a bifosfina dppp : $[\text{Ru}(\text{pyS})_2(\text{dppp})]$ (δ/ppm : 36,5; Ru-P = 2,277 Å) e $[\text{Ru}(\text{N,S-pymS})_2(\text{dppp})]$ (δ/ppm : 42,0; Ru-P = 2,2603 Å). Estes dados mostram que quanto mais curta a distância Ru-P, corresponde a núcleos de fósforos mais desprotegidos, nesse sentido, observa-se que o complexo **2a** entra em concordância com a literatura, pois apresenta a distância mais curta dentre os complexos reportados e assim possui os fósforos mais desblindados.

Um aspecto importante relacionado a cristalografia de complexos com ligantes dppe é a orientação que os anéis ciclopentadienilos assumem um em relação ao outro. Estas conformações podem ser: “synclinal staggered”, “synperiplanar eclipsed”, “synclinal eclipsed”, “anticlinal eclipsed” e “antiperiplanar staggered”³⁷ (FIGURA 45). As conformações vão depender do ângulo de torção

obtido entre os anéis. Para o complexo **3a**, foi observado que a conformação do ângulo Cp(centroide)--Fe--Cp foi classificada como “synclinal staggered”, com ângulo C—H...C—H de 36,27° (média dos ângulos) e ângulo P—C...C—P de 35,33°, valores estão de acordo com a segunda estrutura da figura abaixo.

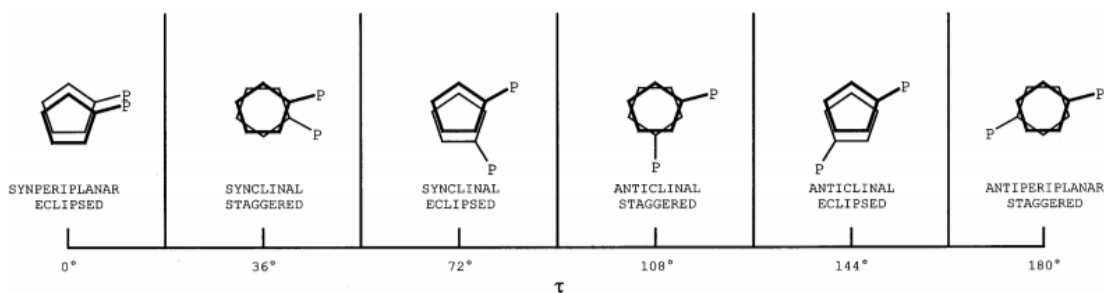


FIGURA 45 – CONFORMAÇÕES IDEAIS DA DPPF SURGINDO DO ÂNGULO TWIST CP(CENTROIDE)--FE--CP (CENTROIDE) PARA COORDENAÇÃO NA FORMA QUELADA.
 FONTE: BANDOLI E DOLMELLA³⁷

REFERÊNCIAS

1. Burt, J.; Levason, W.; Reid, G., Coordination chemistry of the main group elements with phosphine, arsine and stibine ligands. *Coordination Chemistry Reviews* **2014**, *260*, 65-115.
2. Vogler, A.; Kunkely, H., Excited state properties of transition metal phosphine complexes. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, *230* (1), 243-251.
3. Valle, E. M. A.; Nascimento, F. B. d.; Ferreira, A. G.; Batista, A. A.; Monteiro, M. C. R.; Machado, S. d. P.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Azevedo, E. R. d., Sobre uma degenerescência acidental nos deslocamentos químicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em complexos difosfínicos de rutênio. *Química Nova* **2008**, *31*, 807-812.
4. Gillespie, J. A.; Dodds, D. L.; Kamer, P. C., Rational design of diphosphorus ligands--a route to superior catalysts. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2010**, *39* (11), 2751-64.
5. Lobana, T. S.; Verma, R.; Hundal, G.; Castineiras, A., Metal-heterocyclic thione interactions.: 12. Heterocyclic 2-thiolates of platinum(II) and palladium(II): the crystal structures of first examples of cis-[M(η^1 -S-pyridine-2-thiolato) $_2$ (L-L)] {M=Pt, Pd, L-L=1,2-bis(diphenylphosphino)ethane; M=Pt, L-L=1,2-bis(diphenylphosphino)ethene} complexes. *Polyhedron* **2000**, *19* (8), 899-906.
6. Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurency, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J., In Vitro and in Vivo Evaluation of Ruthenium(II)-Arene PTA Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48* (12), 4161-4171.
7. Bincoletto, C.; Tersariol, I. L. S.; Oliveira, C. R.; Dreher, S.; Fausto, D. M.; Soufen, M. A.; Nascimento, F. D.; Caires, A. C. F., Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13* (8), 3047-3055.
8. do Nascimento, F. B.; Von Poelsnitz, G.; Pavan, F. R.; Sato, D. N.; Leite, C. Q. F.; Selistre-De-Araujo, H. S.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Deflon, V. M.; Batista, A. A., Synthesis, characterization, X-ray structure and in vitro anti mycobacterial and antitumoral activities of Ru(II) phosphine/diimine complexes containing the "SpymMe(2)" ligand, SpymMe(2)=4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2008**, *102* (9), 1783-1789.
9. Cavarzan, D. A.; Fagundes, F. D.; Fuganti, O.; da Silva, C. W. P.; Pinheiro, C. B.; Back, D. F.; Barison, A.; Bogado, A. L.; de Araujo, M. P., Mixed phosphine/diimines and/or amines ruthenium carbonyl complexes: Synthesis, characterization and transfer-hydrogenation. *Polyhedron* **2013**, *62*, 75-82.
10. da Silva, J. P.; Caetano, F. R.; Cavarzan, D. A.; Fagundes, F. D.; Romualdo, L. L.; Ellena, J.; Jaworska, M.; Lodowski, P.; Barison, A.; de Araujo, M. P., fac-/mer-[RuCl $_3$ (NO)(P-N)] (P-N = [o-(N,N-dimethylamino)phenyl]diphenylphosphine): Synthesis, characterization and DFT calculations. *Inorganica Chimica Acta* **2011**, *373* (1), 8-18.
11. Fagundes, F. D.; da Silva, J. P.; Veber, C. L.; Barison, A.; Pinheiro, C. B.; Back, D. F.; de Sousa, J. R.; de Araujo, M. P., Ruthenium-carbonyl complexes with P/O or P/N donor ligands: Effect of the chelate ring size and donor atom. *Polyhedron* **2012**, *42* (1), 207-215.
12. da Silva, J. P.; Fagundes, F. D.; Back, D. F.; Ellena, J.; James, B. R.; de Araujo, M. P., Studies on the Ru(II) monocationic complexes [RuCl $_2$ (NO)(P-N)(PR $_3$)]PF $_6$, where P-N = o-diphenylphosphino-N,N-dimethylaniline, and R = Ph and p-X-C $_6$ H $_4$ (X = OMe, Me, F). *Inorganica Chimica Acta* **2017**, *454*, 40-45.

13. da Silva, J. P.; Silva, I. C.; Pavan, F. R.; Back, D. F.; de Araujo, M. P., Bis(diphenylphosphino)amines-containing ruthenium cymene complexes as potential anti-Myco**Bacterium tuberculosis** agents. *J Inorg Biochem* **2017**, *173*, 134-140.
14. Fagundes, F. D.; Reis, J. D.; Appelt, P.; Cavarzan, D. A.; Murakami, F. S.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J.; De Araujo, M. P., p,t-[Ru(CO)(PR₃)(tren)]²⁺ [R = Ph or p-tol; tren = tris(2-aminoethyl)amine], Ru(II) complexes bearing a simple tripodal tetradentate amine: Synthesis, characterization and antimicrobial activity. *Journal of Coordination Chemistry* **2016**, 1-18.
15. Appelt, P.; Fagundes, F. D.; Facchin, G.; Gabriela Kramer, M.; Back, D. F.; Cunha, M. A. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; de Araujo, M. P., Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolines as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, *436*, 152-158.
16. Appelt, P.; da Silva, J. P.; Fuganti, O.; Aquino, L. E. N.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; Santos, V. A. Q.; Cunha, M. A. A.; Veiga, A.; Murakami, F. S.; Back, D. F.; de Araujo, M. P., New heterobimetallic ruthenium (II) complexes [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆: Synthesis, molecular structure, electrochemistry, DFT, antioxidant and antibacterial potential. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *846*, 326-334.
17. Geary, W. J., The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **1971**, *7* (1), 81-122.
18. (a) Raper, E. S.; Britton, A. M.; Creighton, J. R., Thermal analysis of heterocyclic thione donor complexes: Part VI. Palladium(II) and platinum(II) complexes of thiazolethiones. *Thermochimica Acta* **1989**, *140* (0), 343-353; (b) Bohlig, H.; Ackermann, M.; Billes, F.; Kudra, M., Vibrational analysis of benzothiazoline-2-thione. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **1999**, *55* (13), 2635-2646.
19. Abbehausen, C.; Castro, J. F.; Spera, M. B. M.; Heinrich, T. A.; Costa-Neto, C. M.; Lustri, W. R.; Formiga, A. L. B.; Corbi, P. P., Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and biological assays of a novel gold(I) complex with 2-mercaptothiazoline. *Polyhedron* **2011**, *30* (13), 2354-2359.
20. (a) Serp, P.; Hernandez, M.; Richard, B.; Kalck, P., A Facile Route to Carbonylhalogenometal Complexes (M = Rh, Ir, Ru, Pt) by Dimethylformamide Decarbonylation. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2001**, *2001* (9), 2327-2336; (b) Krassowski, D. W.; Nelson, J. H.; Brower, K. R.; Hauenstein, D.; Jacobson, R. A., Kinetic and thermodynamic stabilities of the geometric isomers of dicarbonyldichlorobis(tertiary phosphine)ruthenium and carbonyldichlorotris(tertiary phosphine)ruthenium complexes. *Inorganic Chemistry* **1988**, *27* (23), 4294-4307.
21. Chang, C.-F.; Chang, C.-Y.; Höll, W., Investigating the adsorption of 2-mercaptothiazoline on activated carbon from aqueous systems. *Journal of Colloid and Interface Science* **2004**, *272* (1), 52-58.
22. Lobana, T. S.; Kaur, P.; Kaur, A.; Butcher, R. J., Metal Derivatives of Heterocyclic-2-thiones: Crystal Structures of [Bis(diphenylphosphanyl)propane][bis(pyrimidine-2-thiolato)]ruthenium(II) and [Bis(diphenylphosphanyl)methane][bis(pyridine-2-thiolato)]ruthenium(II). *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **2012**, *638* (1), 195-200.
23. Von Poelhsitz, G.; Bogado, A. L.; Lião, L. M.; Ferreira, A. G.; Castellano, E. E.; Ellena, J.; Batista, A. A., Dependence of the product on the P-P ligand in reactions of [RuCl₃(NO)(P-P)] complexes (P-P = aromatic diphosphines) with 2-mercaptopyridine. *Polyhedron* **2010**, *29* (1), 280-287.
24. Garrou, P. E., Ring contributions to the phosphorus-31 chemical shifts of transition metal-phosphorus chelate complexes. *Inorganic Chemistry* **1975**, *14* (6), 1435-1439.
25. Mason, R.; Meek, D. W.; Scollary, G. R., Polyphosphine complexes of ruthenium(II). *Inorganica Chimica Acta* **1976**, *16*, L11-L12.

26. Appelt, P. Complexos de Rutenio (II) contendo ligantes N-S doadores: Síntese, caracterização, reatividade e atividade biológica Universidade Federal do Paraná, 2013.
27. LAMPMAN, G. M.; PAVIA, D. L.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R., *INTRODUÇÃO A ESPECTROSCOPIA*. CENGAGE.
28. Kissinger, P. T.; Heineman, W. R., Cyclic voltammetry. *Journal of Chemical Education* **1983**, 60 (9), 702.
29. Sixt, T.; Fiedler, J.; Kaim, W., Iron versus ruthenium oxidation in 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene–ruthenium(II) complexes: EPR and spectroelectrochemical evidence. *Inorganic Chemistry Communications* **2000**, 3 (2), 80-82.
30. Berners-Price, S. J.; Norman, R. E.; Sadler, P. J., The autoxidation and proton dissociation constants of tertiary diphosphines: relevance to biological activity. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1987**, 31 (3), 197-209.
31. Lima, B. A. V.; Corrêa, R. S.; Graminha, A. E.; Kuznetsov, A.; Ellena, J.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Batista, A. A., Anti-Mycobacterium tuberculosis and Cytotoxicity Activities of Ruthenium(II)/ Bipyridine/Diphosphine/Pyrimidine-2-thiolate Complexes: The Role of the Non- Coordinated N-Atom. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2016**, 27, 30-40.
32. Gallatti, T. F.; Bogado, A. L.; Poelhsitz, G. V.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Batista, A. A.; de Araujo, M. P., Heterobimetallic [Ru(II)/Fe(II)] complexes: On the formation of trans- and cis-[RuCl₂(dppf)(diimines)]. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, 692 (24), 5447-5452.
33. Lu, X. L.; Ng, S. Y.; Vittal, J. J.; Tan, G. K.; Goh, L. Y.; Hor, T. S. A., Structural dynamics and ligand mobility in carboxylate and dithiocarbamate complexes of Ru(II) containing 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf). *Journal of Organometallic Chemistry* **2003**, 688 (1-2), 100-111.
34. Pauling, L., The Nature of the Chemical Bond (3rd ed.) Cornell University Press, New York. **1960**.
35. Kotz, J. C.; Treichel, P.; WEAVER, G. C., *Química geral e reações químicas*. Cengage Learning.
36. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R., Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, 0 (12), S1-S19.
37. Bandoli, G.; Dolmella, A., Ligating ability of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene: a structural survey (1994–1998). *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 209 (1), 161-196.

CAPÍTULO 5

COMPLEXOS CONTENDO LIGANTE DPPF E BIPY

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.1 LIGANTE DPPF E LIGANTES N-HETEROCICLICOS DOADORES NA QUÍMICA DE COORDENAÇÃO

O 1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno, comumente abreviado dppf (FIGURA 46), é um composto organometálico que contém um fragmento ferroceno (FeCp_2) em sua estrutura principal, e está ligado a dois átomos de fósforo, formando uma bifosfina. A conformação ideal pode ser descrita como antiplanar, onde os anéis do *Cp* são paralelos e alternados, e os dois grupos difenilfosfino encontram-se em anti-arranjos. Este arranjo particular minimiza a interação estérica entre os dois grupos fosfino¹. Os comprimentos e os ângulos de ligação que envolvem o átomo de fósforo são semelhantes aos da monofosfina e trifenilfosfina (PPh_3) livre².

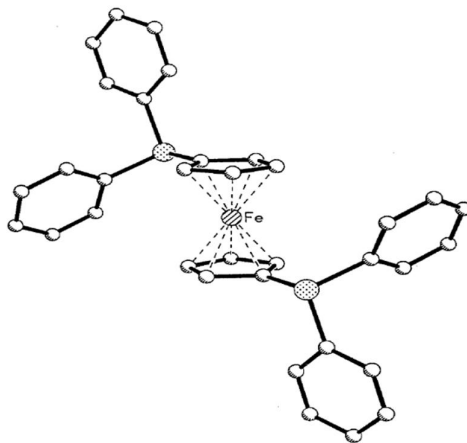


FIGURA 46 – ESTRUTURA DO LIGANTE DPPF.
FONTE: BANDOLI E COLABORADORES ³.

A primeira síntese do dppf foi realizada em 1965⁴, e a primeira estrutura de um complexo metálico coordenado com a dppf foi reportada em 1984, com o complexo $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]^3$. Desde então, inúmeros trabalhos foram desenvolvidos utilizando esse ligante na química de coordenação e muitos são apresentados no livro “Ferrocenes”⁵.

A considerável atenção na pesquisa concedida ao ligante dppf deve-se a diversas características, como, (i) os vários modos de coordenação com centros

metálicos; (ii) a possível atividade catalítica de muitos de seus complexos²⁻⁶, (iii) a química redox de seus complexos⁷; (iv) e, também o potencial quimioterapêutico para o tratamento do câncer e outras enfermidades³.

A versatilidade de coordenação do metalo-ligante, 1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno é bem interessante, pois os vários modos de coordenação desse ligante, refletem na sua capacidade de mudar a conformação para modular as exigências estéricas do ambiente circundante molecular.

Como exemplo, na FIGURA 47 estão representados os modos de coordenação do ligante coordenados a centros metálicos²⁻⁶.

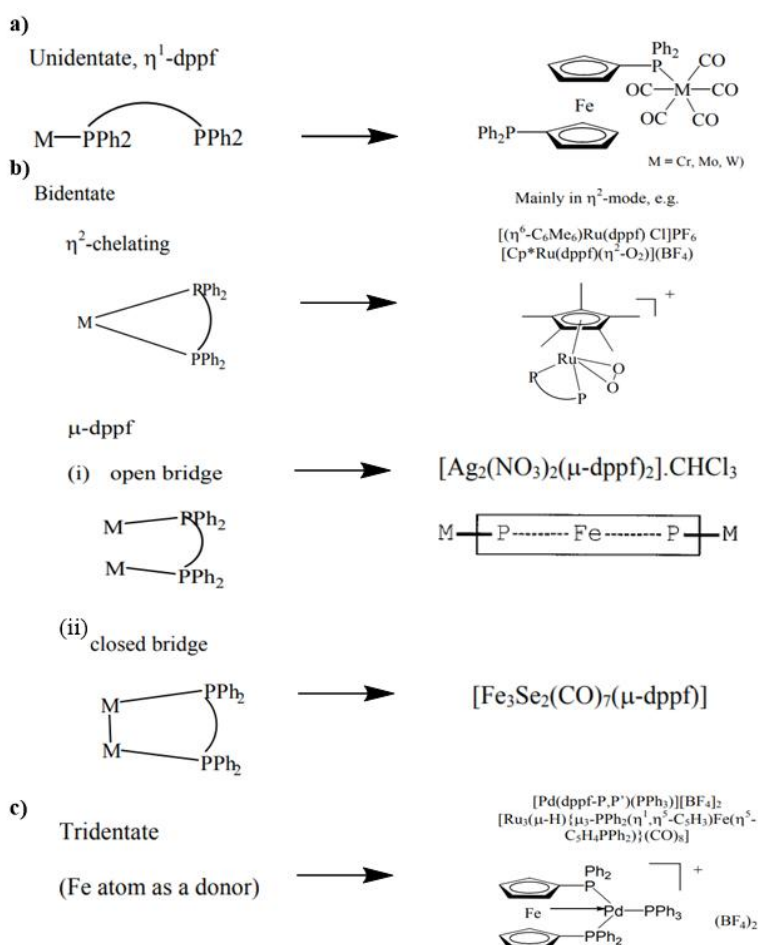


FIGURA 47 – MODOS DE COORDENAÇÃO DO LIGANTE DPPF COM EXEMPLOS DA LITERATURA.

FONTE: ADAPTADO DE BANDOLI E COLABORADORES³.

No primeiro exemplo, exibe a dppf coordenando no modo monodentado ou unidentado (FIGURA 47-a); no segundo exemplo, a forma bidentada, quelado

pelos átomos de P-P (FIGURA 47-b), ainda na forma bidentada, formando uma "ponte aberta" (FIGURA 47- b (i)) e a "ponte fechada" (FIGURA 47- b (ii)); e por último, a forma tridentada (FIGURA 47 - c), na qual o ferro atua como átomo doador com o centro metálico ³.

Além do ligante dppf apresentar um vasto interesse na literatura, os ligantes N- heterocíclicos como as bipyridinas também possuem grande relevância. As bipyridinas, ou dipiridinas, são dímeros da piridina que podem ser obtidos como seis isômeros diferentes (FIGURA 48): 2,2'-bipiridina (1), 2,3'-bipiridina (1a), 3,3'-bipiridina (1b), 2,4'-bipiridina (1c), 4,4'- bipiridina (1d) e a 3,4'-bipiridina (1e) ¹. As bipyridinas são, pouco polares e insolúveis em água e, devido aos pares de elétrons não-ligantes dos átomos de nitrogênio nos anéis heteroaromáticos, têm sido muito usadas como ligantes na formação de complexos com as mais variadas aplicações⁸.

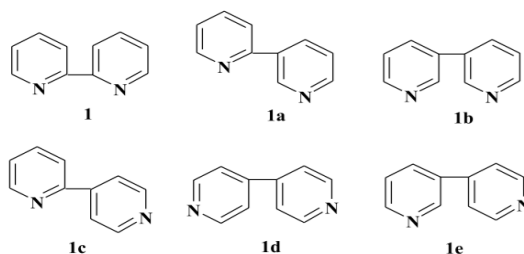


FIGURA 48 - ESTRUTURAS DOS ISÔMEROS DA BIPYRIDINA.
FONTE: DONNICI E COLABORADORES ⁸.

A presença do par de elétrons no heteroátomo do anel permite que estes ligantes sejam adequados para realizarem uma ligação σ . A basicidade destes ligantes favorece a estabilização com o centro metálico.

O isômero 2,2'-bipiridina é o ligante mais estudado, sendo que nos últimos trinta anos, tem sido relatado complexos utilizando a bipiridina com praticamente todos os metais de transição. Devido a rotação da 2,2'-bipiridina, a sua estrutura permite apenas um modo de coordenação, formando um anel quelato de 5 membros muito estável até mesmo em metais que possuem uma labilidade alta.

Na literatura é encontrado algumas estruturas de complexos de rutênio contendo ligantes bipiridina e dppf. Como por exemplo, o trabalho reportado por Gallatti e colaboradores⁷, o qual mostra a formação de complexos *trans* e *cis*-

[RuCl₂(dppf)(diiminas)] (em que as diiminas são: 2,2'-bipiridina, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)⁷. Nesse trabalho foi reportado a síntese usando duas rotas de obtenção e observou-se que a formação dos isômeros *trans-cis* é dependente das condições e do precursor usado. Além disso, um dos pontos interessantes observados foi o estudo de isomerização dos compostos, pois o isômero *trans* (cinético), isomeriza-se facilmente ao isômero *cis* (termodinâmico) quando exposto à luz e o processo foi acompanhado por voltametria cíclica e UV-vis.

Ainda, foram realizados estudos a respeito da atividade catalítica dos complexos *cis*-[RuCl₂(dppf)(diiminas)] para reações de redução da acetofenona e os resultados foram comparados com complexos análogos⁷.

Babgi e colaboradores⁹, sintetizaram três complexos de rutênio(II) do tipo, [Ru(Me₂-bpy)(κ²-dppf)RR'][(PF₆)_x] (em que R = Cl, R' = N≡CMe e x=1, para o complexo **1**), (complexo **2**, R = Cl, R' = N≡PhCN x = 1) e (complexo **3**, R=R' = N≡CMe, x = 2)). Eles estudaram esses compostos pela técnica de RMN de ³¹P{¹H}, o qual exibiu dois dupletos, relativo aos átomos de fósforo não equivalentes, coordenados na forma bidentada (FIGURA 49). Os estudos eletroquímicos apresentaram processos reversíveis, com valores de potenciais (I_{pa}/I_{pc}), relativo ao processo redox do Ru^{III}/Ru^{II} de, 0,99 V para o complexo **1**; 1,01 V para o complexo **2**; e 1,07 V para o complexo **3**, respectivamente.

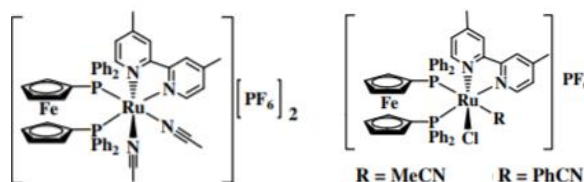


FIGURA 49 – ESTRUTURAS DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO COM LIGANTES DPPF E N-HETEROCICLICOS (COMPLEXO **1** – ESQUERDA; COMPLEXO **2** E **3** DIREITA COM OS SUBSTITUINTES R).

FONTE: BABGI E COLABORADORES⁹

5.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.2.1 Complexos da série [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆: [Ru(mctz)(bipy)(dppf)]PF₆ (**[5a]•PF₆**) e [Ru(mcbtz)(bipy)(dppf)]PF₆ (**[5b]•PF₆**)¹⁰

Os complexos desta série foram obtidos da reação do precursor *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] com os ligante N-S (**a** e **b**), previamente desprotonados em metanol sob refluxo (FIGURA 50), resultando em complexos da cor laranja, com fórmula geral: [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆. A caracterização dos produtos formados [Ru(mctz)(bipy)(dppf)]PF₆ [**5a**]•PF₆ e [Ru(mcbtz)(bipy)(dppf)]PF₆ [**5b**]•PF₆ é discutida a seguir.

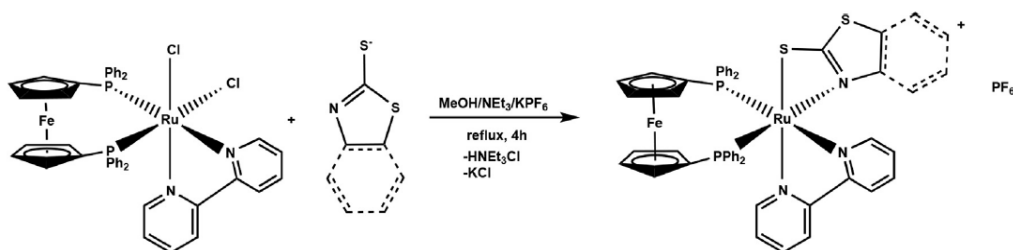


FIGURA 50 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆¹⁰.

Inicialmente, foram realizadas medidas de condutividade molar para os complexos [**5a**]•PF₆ e [**5b**]•PF₆, com intuito de verificar a formação de compostos monocatiônicos. Os valores obtidos para a condutividade dos complexos catiônicos foram, $\Lambda_m = 62,10 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ para o complexo [**5a**]•PF₆ e $\Lambda_m = 35,05 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ para o complexo [**5b**]•PF₆. Segundo dados da literatura¹¹, a faixa aceita para eletrólitos na proporção de 1:1 em diclorometano à 25°C é de 12 – 77 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$. Dessa forma, observa-se que a proposta da série [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆ está em concordância com esta faixa, sugerindo que houve a formação de compostos monocatiônicos.

Os complexos [**5a**]•PF₆ e [**5b**]•PF₆ foram analisados quanto aos valores percentuais de carbono (C), hidrogênio (H), nitrogênio (N) e enxofre (S) pela técnica de análise elementar. Os resultados obtidos estão apresentados experimentalmente (E) na TABELA 9, juntamente com as porcentagens calculadas (C) teoricamente, com o auxílio do software Chemdraw Ultra 10.0.

TABELA 9 – PERCENTUAL DE CARBONO, HIDROGÊNIO, NITROGÊNIO E ENXOFRE CALCULADOS E EXPERIMENTAIS PARA OS COMPLEXOS [**5a**]•PF₆ e [**5b**]•PF₆.

Complexos	C % (C/E)	H % (C/E)	N % (C/E)	S % (C/E)
[5a]•PF ₆	52,8/52,4	4,0/3,8	4,2/3,9	6,2/6,0
[5b]•PF ₆	54,8/54,6	3,8/3,6	3,8/3,7	5,9/5,7

Como pode ser observado na TABELA 9, os valores referentes à percentagem da análise elementar estão de acordo com a formulação proposta para os complexos sintetizados.

Os complexos **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆** foram caracterizados por espectroscopia de massas (ESI-MS). O espectro de massas obtido para o complexo **[5a]•PF₆** no modo *full scan*, apresentou pico (*m/z*) de maior abundância relativa referente a um íon molecular (*M*⁺), com razão (*m/z*) de 930,05188 (calculado 930,05316), conforme apresentado na FIGURA 51. Para o complexo **[5b]•PF₆** (FIGURA 52) o valor obtido referente a um íon molecular (*M*⁺), com razão (*m/z*) foi de 978,05121 (calculado 978,05136). Os resultados indicaram estar em conformidade com a formulação desejada e condizente com as demais técnicas utilizadas.

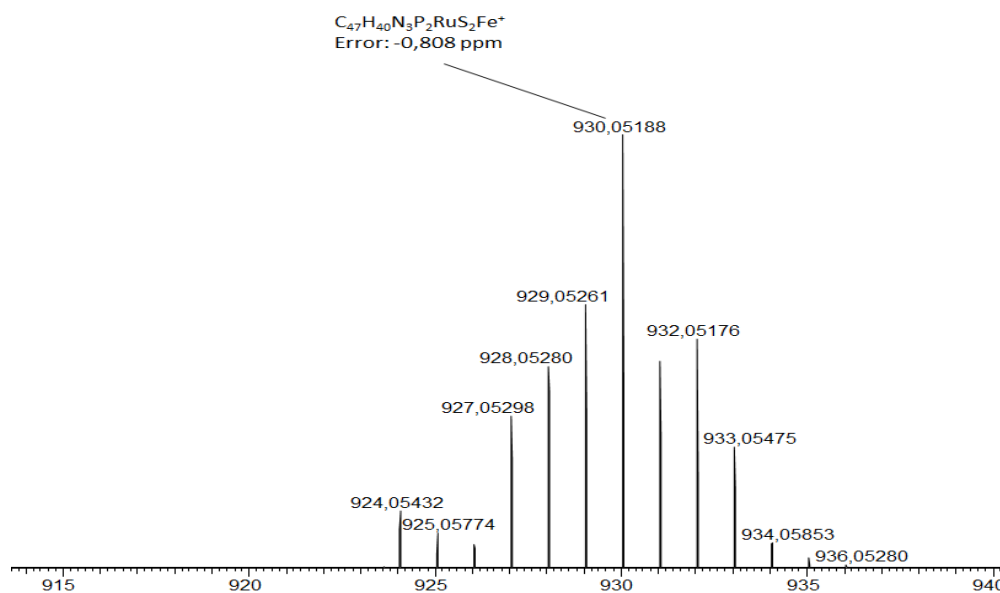
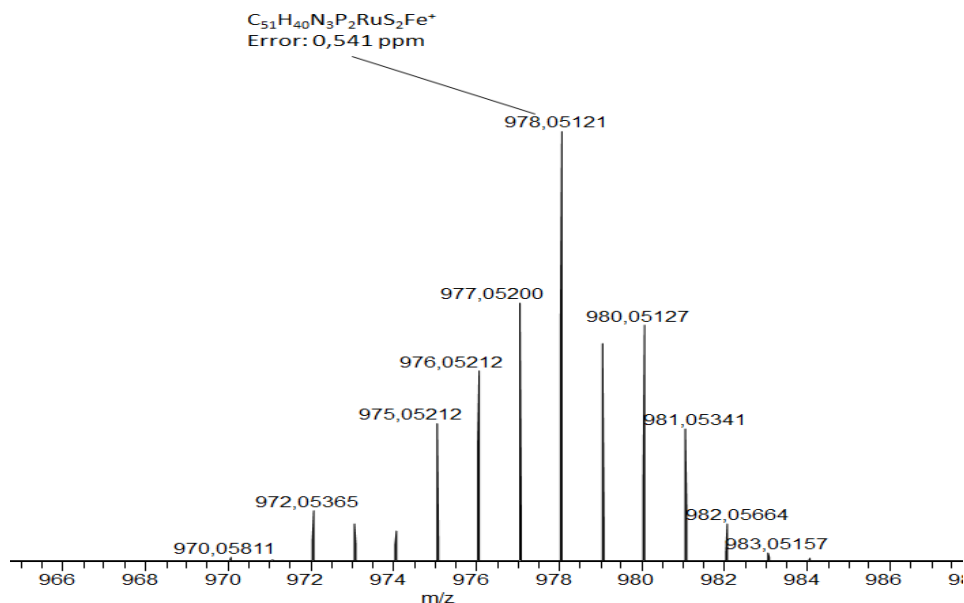


FIGURA 51 - ESPECTRO DE MASSAS DO COMPLEXO **[5a]•PF₆**.

FIGURA 52 - ESPECTRO DE MASSAS DO COMPLEXO $[5b] \cdot PF_6$.

Os complexos foram analisados por espectroscopia vibracional na região do Infravermelho. No geral, os espectros dos complexos apresentaram bandas de intensidade forte, correspondentes ao contra-íon PF_6^- em torno de 840 e 556 cm^{-1} , e foi observada sua ausência no complexo precursor¹². As bandas de intensidade média em 691, 742, 1089 e 1431 cm^{-1} são referentes aos modos vibracionais ν P-C das fosfinas aromáticas. A banda de fraca intensidade em 553 cm^{-1} é referente ao ν Fe-Cp. A presença do ferroceno no ligante dppf gera poucos modos vibracionais de fraca intensidade envolvendo o anel ciclopentadienilo, contudo confirma a coordenação do ligante ao centro metálico nos complexos sintetizados, dados que são reforçados na RMN de $^{31}P\{^1H\}$.

Além dessas bandas, foi possível observar a banda sugerida ao estiramento C-S em torno de 695 cm^{-1} e ausência das bandas N-H (3150-3100 cm^{-1}) presente nos ligantes livres, estando em concordância com os ligantes desprotonados¹³. Também foi observado no espectro uma banda de intensidade fraca em 1529 cm^{-1} para o complexo $[5a] \cdot PF_6$ e 1585 cm^{-1} para complexo $[5b] \cdot PF_6$, referente ao estiramento C=N do ligante bipyridina¹⁴.

Foram realizadas análises de espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis para a série dos complexos (FIGURA 53). Os espectros eletrônicos na região UV-Vis foram obtidos em solução de CH_2Cl_2 na faixa de concentração de 5,0 x

10^{-5} a $1,0 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹. Foram calculados os valores de absorvidade molar (ϵ / L mol⁻¹·cm⁻¹) para todas as bandas (λ) dos complexos **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆** estão apresentados na TABELA 10.

TABELA 10 – ATRIBUIÇÕES TENTATIVAS DAS BANDAS ENCONTRADAS PARA OS COMPLEXOS DA SÉRIE [Ru(bipy)(N-S)(dppf)]PF₆.

Complexo	λ (nm); ϵ (10 ⁴ L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹)		
[5a]·PF₆	296,5;(1,63 x 10 ⁴)		434,5;(0,34x 10 ⁴)
[5b]·PF₆	292,5;(1,26 x 10 ⁴)	344,5;(0,63x 10 ⁴)	425,5 ;(2,9 x 10 ⁴)

Analisando os espectros eletrônicos foi possível constatar que os complexos apresentaram comportamento semelhante entre si. Conforme observado nos espectros e nos dados sumarizados na TABELA 10, os complexos apresentaram bandas de alta intensidade em 292,5 nm ($\epsilon = 1,26 \times 10^4$ L mol⁻¹·cm⁻¹) e em 296,5 nm ($\epsilon = 1,63 \times 10^4$ L mol⁻¹·cm⁻¹), com elevado valor de absorvidade molar que se refere às transições do tipo intra-ligante $\pi \rightarrow \pi^*$ (IL) da bipyridina.

Para o complexo **[5b]·PF₆**, pode-se observar uma banda mais larga em aproximadamente 344,5 nm, provavelmente devido à presença das bandas de TCML encobertas, e também pela uma diminuição no valor de $\epsilon = 0,63 \times 10^4$ L·mol⁻¹·cm⁻¹.

Por fim, uma banda pouco definida e de baixa intensidade em 434,5 nm foi observada para o complexo **[5a]·PF₆** e em 425,5 nm para o complexo **[5b]·PF₆**, as quais podem ser atribuídas às misturas de bandas correspondentes às transições IL (d-d do ferro da dppf) e TCML dos orbitais d π do rutênio para p orbital π^* da Bipy. As bandas d-d, são facilmente encobertas por outras bandas.

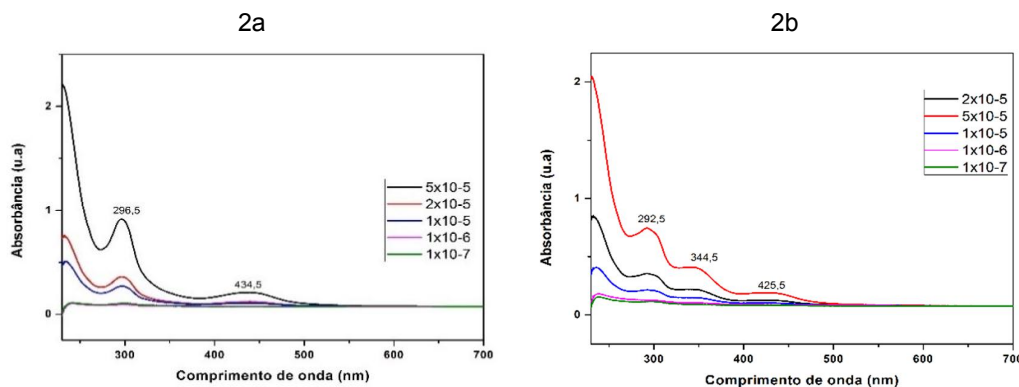


FIGURA 53 - ESPECTROS ELETRÔNICOS NA REGIÃO DO UV-VIS PARA OS COMPLEXOS **[5a]·PF₆** E **[5b]·PF₆**, EM SOLUÇÃO DE CH₂Cl₂.

Os complexos **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆** foram caracterizados por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e indicaram dois conjuntos de sinais, dois dupletos, mostrando a não equivalência dos átomos de fósforos presentes na estrutura¹⁵. Para os dois complexos foi observado a presença de heptetos com deslocamentos químicos de -144 ppm, correspondente ao núcleo de fósforo do contra-íon PF₆.

O complexo **[5b]·PF₆** (FIGURA 54) apresentou deslocamentos químicos em 49,7 e 46,4 ppm ($^2J_{\text{P-P}} = 34,6$ Hz) e o complexo **[5a]·PF₆** apresentou deslocamentos químicos em 52,2 e 45,4 ppm ($^2J_{\text{P-P}} = 34,0$ Hz). Os dupletos foram deslocados para região de maior frequência em relação ao precursor *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] (δ/ppm 41,8 e 36,2 $^2J_{\text{P-P}} = 36$ Hz)¹⁶, isso pode ser efeito da natureza catiônica dos complexos **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆** com a presença dos ligantes tiazolinas **mctz** e **mcbtz**. Ainda, foi possível observar a diferença nos deslocamentos químicos dentro da série devido as diferentes basicidades dos ligantes N-S. O ligante mctz o qual é mais básico do que o ligante mcbtz apresenta maior densidade eletrônica, desblindando o núcleo de fósforo e consequentemente aumentando o deslocamento químico no RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

Conforme evidenciado na literatura, o complexo [Ru(pys)(bipy)(dppf)]PF₆ (em que: pys é o ligante 2-mercaptopiridina) exibiu deslocamentos químicos similares (δ/ppm 50,1 e 45,3 ($^2J_{\text{P-P}} = 46,9$ Hz) aos compostos sintetizados¹⁷.

Conforme evidenciado pelos dados de difração de raios X (**seção 5.2.5**), o fósforo P_B possui uma distância de ligação maior M-P comparado com o fósforo P_A, influenciando nos deslocamentos químicos. Assim, pode-se propor que as estruturas dessa série seguem padrões similares aos da literatura, em que um

dos átomos de fósforo encontra-se em posição *trans* ao nitrogênio da bipy e o outro átomo de fósforo em posição *trans* ao nitrogênio do ligante N-S (FIGURA 54).

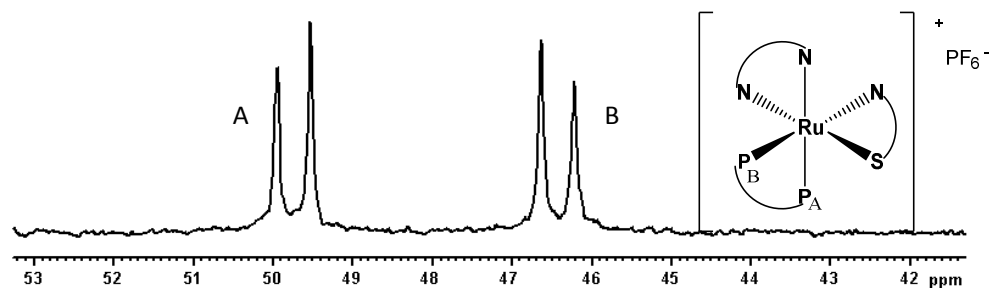


FIGURA 54 - ESPECTRO DE RMN DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ DO COMPLEXO $[\mathbf{5b}]\cdot\text{PF}_6$ E A POSSÍVEL ESTRUTURA PARA A SÉRIE $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$. NA INSERÇÃO DO ESPECTRO A ESTRUTURA PROPOSTA.

Foram realizadas análises de espectroscopia de RMN de ^1H para os complexos desta série, para verificar se os hidrogênios presentes nos compostos estavam condizentes com a estrutura proposta. Foi observado para os todos complexos a integração dos hidrogênios compatíveis com a formulação proposta (1dppf:1bipy:1 N-S).

A FIGURA 55 apresenta o espectro RMN de ^1H do complexo $[\mathbf{5a}]\cdot\text{PF}_6$. Analisando-se o espectro pode-se observar a presença de um conjunto de sinais na região entre 6,9-9,1 ppm atribuídos aos hidrogênios dos anéis aromáticos presentes nos ligantes bipyridina e dppf (fenilas). Na região de δ 8,5-9,1 ppm, pode ser destacado os hidrogênios orto da bipyridina, que são mais desblindados no espectro ¹⁰. Na região de 3,5-5,8 ppm, os sinais são atribuídos aos hidrogênios dos anéis do grupo ciclopentadienil. Próximo a essa região, entre 1,9-3,0 ppm, observam-se os multipletos dos hidrogênios metilênicos do ligante 2-mercaptotiazolina (**a**)¹⁸.

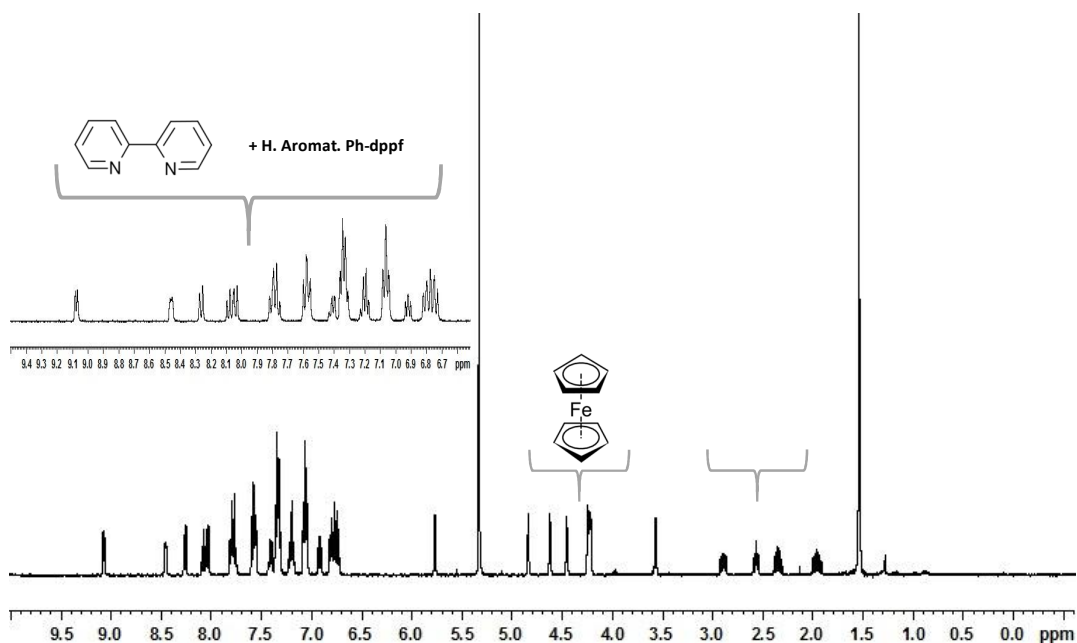


FIGURA 55 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO $[\mathbf{5a}] \cdot \text{PF}_6$ E AS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.

Comparativamente, também foi realizada análise de RMN ^1H para o complexo $[\mathbf{5b}] \cdot \text{PF}_6$, cujo espectro é apresentado na FIGURA 56. O espectro apresentou perfil similar ao complexo $[\mathbf{5a}] \cdot \text{PF}_6$ (FIGURA 55), porém, para este complexo nota-se a ausência dos hidrogênios metilênicos na região entre 1,9-3,0 ppm, e a presença de mais hidrogênios aromáticos pertencentes ao ligante mercaptobenzotiazolina (**b**)¹⁸ na região de 6,5-9,5 ppm. Na região de 3,4-6,1 ppm os sinais são atribuídos aos hidrogênios dos anéis do grupo ciclopentadienilo.

Além do RMN ^1H e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, foi realizado o RMN de HMBC ($^1\text{H} \times ^{31}\text{P}$) (do inglês *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*¹⁹) e observou-se o acoplamento dos núcleos de hidrogênio orto da bipy com P_A (FIGURA 54), enquanto não foi observado acoplamento para P_B . Estes resultados indicam que o átomo P_A está em posição *trans* ao átomo de nitrogênio do ligante bipy, o que está de acordo com a estrutura resolvida através da técnica de difração de raios-X de monocristais e com a proposta apresentada até o momento (seção 5.2.5).

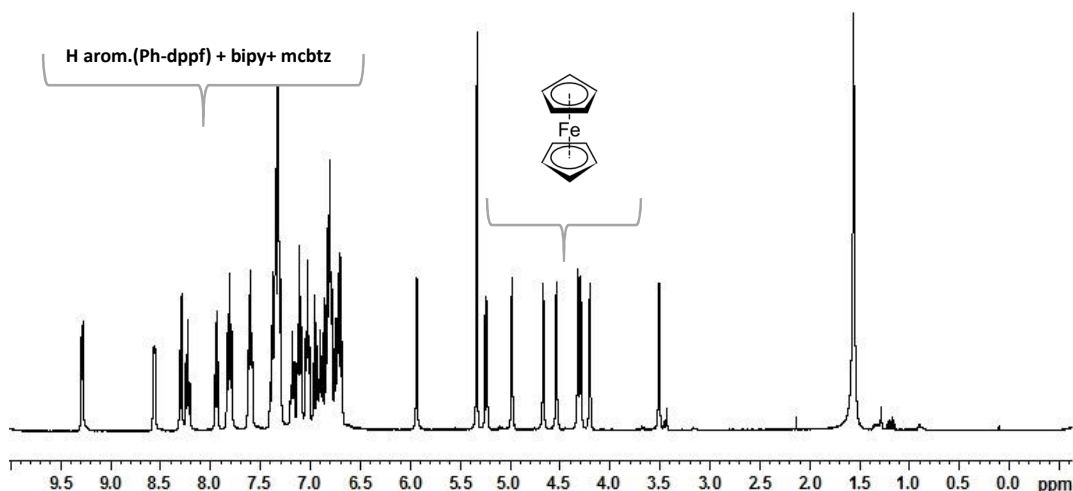


FIGURA 56 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO $[5b] \cdot \text{PF}_6$ E AS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.

5.2.2 Voltametria Cíclica

Os complexos $[5a] \cdot \text{PF}_6$ e $[5b] \cdot \text{PF}_6$ foram estudados por voltametria cíclica com o objetivo de verificar a influência dos diferentes ligantes nos potenciais de oxidação. A velocidade de varredura foi realizada em 100 mV s^{-1} , o valor de $E_{1/2}$ do par redox Fc^+/Fc é igual a $0,37 \text{ V}$, e o solvente usado foi o diclorometano (CH_2Cl_2).

Foi observado que os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, (FIGURA 57) apresentaram dois processos redox devido à presença do íon metálico rutênio e do ligante dppf (ligante contendo íon metálico Fe), o qual está de acordo com a literatura para complexos de rutênio(II) com dppf²⁰.

Os dois processos são reversíveis e monoeletrônicos com valor de $E_{1/2}$ de $0,76$ e $1,25 \text{ V}$, para o complexo $[5a] \cdot \text{PF}_6$, e $0,78$ e $1,25 \text{ V}$, para o complexo $[5b] \cdot \text{PF}_6$ (TABELA 11). Por outro lado o complexo precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$, apresentou valor de $E_{1/2}$ de $0,64$ e $0,98 \text{ V}$; valores distintos do perfil apresentado para os complexos $[5a] \cdot \text{PF}_6$ e $[5b] \cdot \text{PF}_6$.

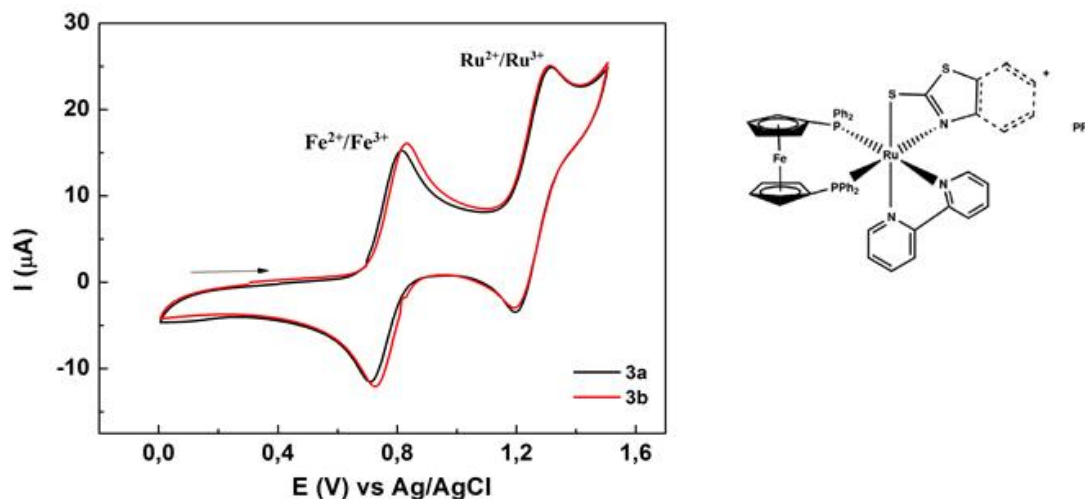


FIGURA 57 - VOLTAMOGRAMA CÍCLICO OBTIDO PARA OS COMPLEXOS **[5a]•PF₆** E **[5b]•PF₆** NA VELOCIDADE 100 mV s⁻¹, EM CH₂Cl₂. A DIREITA A ESTRUTURA PROPOSTA PARA A SÉRIE.

O valor de $E_{1/2}$ (V) do primeiro processo do precursor *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)]⁷ pode ser comparado ao complexo *cis*-[RuCl₂(N-N)(dppb)] (em que N-N= 2,2'-bipiridina ou 1,10-fenantrolina), o qual apresenta um único processo redox atribuído ao par redox Ru³⁺/Ru²⁺, com $E_{1/2}$ = 0,60 V para a bipy, e o $E_{1/2}$ = 0,63 V para a fenantrolina²¹. Juntamente com o fato observado para o complexo precursor *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] de que a isomerização *trans/cis* só tem efeito no primeiro processo de oxidação, e assim os processos são referentes aos pares redox Ru³⁺/Ru²⁺ e Fe³⁺/Fe²⁺, a primeira e a segunda oxidação⁷, conforme a FIGURA 58. Observa-se que possivelmente ocorreu uma troca de posição em relação aos processos redox dos metais comparando o precursor com os complexos **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆**.

TABELA 11 - DADOS PARA AS VOLTAMETRIAS CÍCLICA DOS COMPLEXOS **[5a]•PF₆** E **[5b]•PF₆**, BEM COMO O PRECURSOR OBTIDOS A PARTIR DOS VOLTAMOGRAMAS MEDIDOS COM VELOCIDADE DE VARREDURA DE 100 MV.S⁻¹.

Complexo	$E_{1/2}$ (V) Fe ³⁺ /Fe ²⁺	$E_{1/2}$ (V) Ru ³⁺ /Ru ²⁺	I _{pa} /I _{pc}
[5a]•PF₆	0,76	1,25	1,07
[5b]•PF₆	0,78	1,25	1,04
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppf)] ⁷	0,98	0,64	
dppf	0,70	-----	

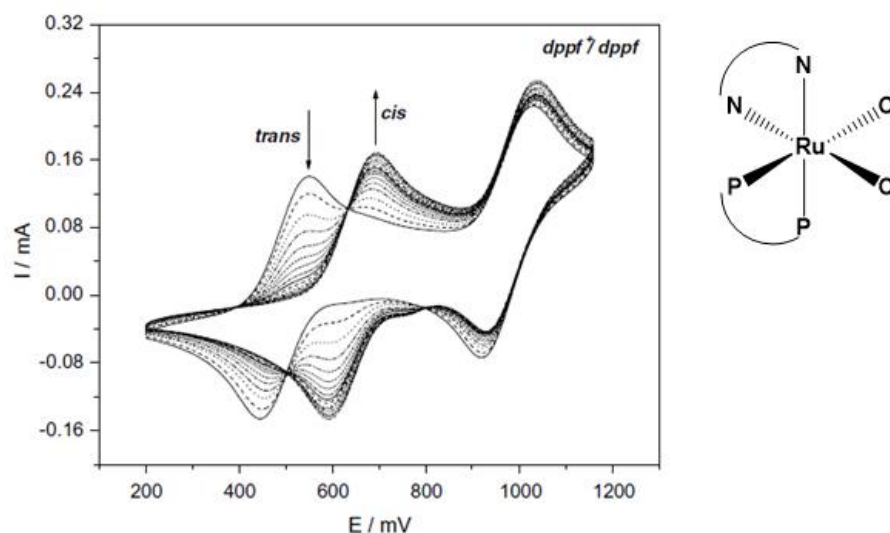


FIGURA 58 - VOLTAMOGRAMA CÍCLICO E ISOMERIZAÇÃO OBTIDO PARA O COMPLEXO *trans*-[RuCl₂(dppf)(bipy)], EM CH₂Cl₂. FONTE: GALLATI E COLABORADORES ⁷. À DIREITA A ESTRUTURA DO COMPLEXO.

Considerando a natureza catiônica dos complexos **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆** em comparação com o precursor neutro, espera-se um aumento no potencial de 0,5-0,6 V para o processo de oxidação centrado no rutênio, e em concordância com outros complexos catiônicos. Assim, o segundo processo observado para o complexo **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆** em 1,25 V pode ser atribuído ao processo redox Ru²⁺ → Ru³⁺, e portanto o primeiro é atribuído à oxidação Fe²⁺ → Fe³⁺. Por outro lado, a oxidação centrada no ferro para o complexo **[5a]•PF₆** (0,76 V) e **[5b]•PF₆** (0,78 V) é menor que 0,21 V, comparada à observada para o precursor *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] (0,98 V). Também, o ligante dppf livre apresenta o processo de oxidação Fe^{III}/Fe^{II}, em 0,70 V (E_{1/2}), que é apenas 0,07 V menor que o valor observado para o complexo **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆**, e ainda 0,28 V menor que *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)].

No entanto, para confirmar essa proposta para os processos eletroquímicos dos complexos sintetizados neste trabalho foi realizado estudos de espectroeletroquímica e cálculos de DFT em busca da resolução do comportamento apresentado.

5.2.3 Espectroeletróquímica UV-Vis do complexo $[\text{Ru}(\text{mcbtz})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ ($[\mathbf{5b}]\cdot\text{PF}_6$) e do ligante Dppf

As medidas de espectroeletróquímicas foram realizadas para confirmar o comportamento eletroquímico dos complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (FIGURA 55). O complexo aqui apresentado foi o $[\mathbf{5b}]\cdot\text{PF}_6$, bem como o ligante dppf. Na espectroeletróquímica o objetivo do estudo foi analisar as bandas acima de 450 nm. Assim, foi observado que para o complexo $[\mathbf{5b}]\cdot\text{PF}_6$ (FIGURA 59) ao ser aplicado o potencial na faixa de 0,70 V a 1,36 V, ocorreu o surgimento de bandas em maiores comprimentos de onda com valores de 653,0 nm e 872,1 nm. Na FIGURA 59 (espectro ampliado), pode-se observar no potencial 0,70 V o surgimento da banda em 653,0 nm, com aumento da mesma até o potencial de 0,94 V. Essa banda pode ser atribuída ao $\text{Fe}^{(\text{III})}$, pois de acordo com a literatura, sistemas com o ligante dppf exibem uma fraca absorção, resultante da transferência TCLM, as quais podem ser oriundas do Cp-Fe^{3+} ²⁰, comportamento similar foi observado para o ligante dppf (FIGURA 58).

No potencial 1,20 V (FIGURA 57) ocorre o surgimento de outra banda em 872,1 nm, que tem intensidade aumentada até o potencial 1,26 V. De acordo com Sixt e colaboradores²⁰; essa banda é característica de transições $d-d$ de complexos contendo $\text{Ru}(\text{III})$. Os aparecimentos destas bandas, embora detectáveis, são bastante fracas com $\epsilon < 1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, comparado com transições $\pi \rightarrow \pi^*$ (IL) ²⁰.

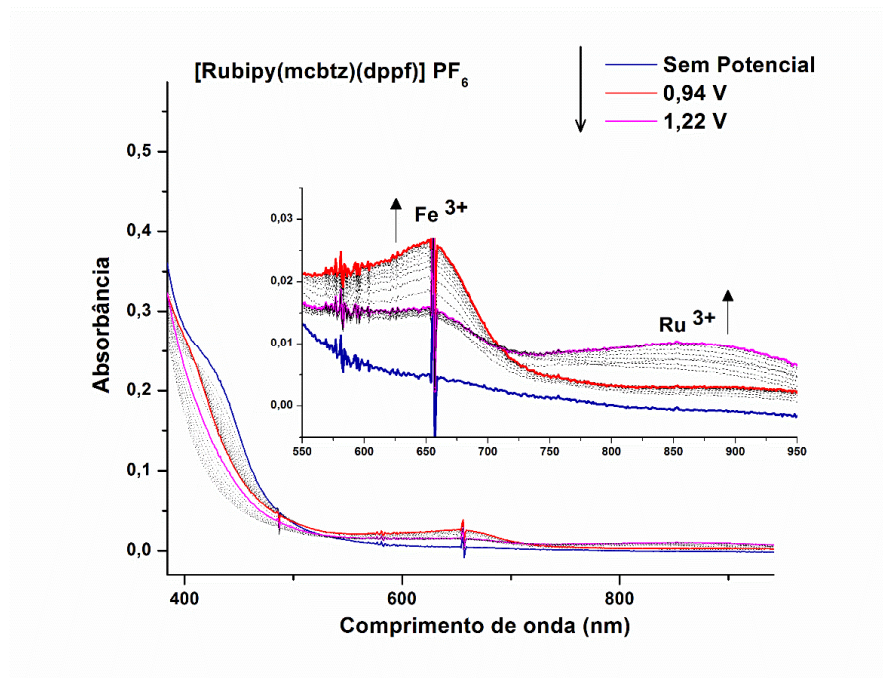


FIGURA 59 - ESPECTROELETROQUÍMICA DO COMPLEXO **[5b]•PF₆**, POTENCIAL APLICADO 0,70 -1,36 V EM CH₂Cl₂. NA INSERÇÃO OS ESPECTROS ELETRÔNICOS NA REGIÃO DE 600-900 NM.

Na espectroeletroquímica do complexo **[5b]•PF₆**, foi observado dois pontos isobásticos em 709,21 e 408,9 nm, onde tem-se o equilíbrio entre as espécies oxidadas/reduzidas na eletroquímica. Dessa forma, juntamente com a técnica de Voltametria cíclica, pode-se propor que o primeiro processo se refere ao íon metálico ferro e o segundo, ao rutênio, estando em concordância com os cálculos DFT. As interpretações dos nossos resultados são corroboradas pelos estudos de oxidação de complexos de rutênio realizados por Sixt e colaboradores ²⁰.

Para o ligante dppf livre (FIGURA 60), o espectro eletrônico apresentou uma banda em 437,91 nm. Ao ser aplicado potencial na faixa de 0,44 a 1,32 V, foi observado uma banda intensa em 647,5 nm, enquanto que a banda em 437,9 nm foi encoberta. Detalhadamente, no potencial em torno de 1,06 V, tem-se o surgimento da banda referente ao processo de oxidação do $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$, tendo como ponto de intensidade máxima o potencial 1,32 V, atribuído a transferência TCLM, a qual é proveniente do cp-Fe^{3+} ²⁰.

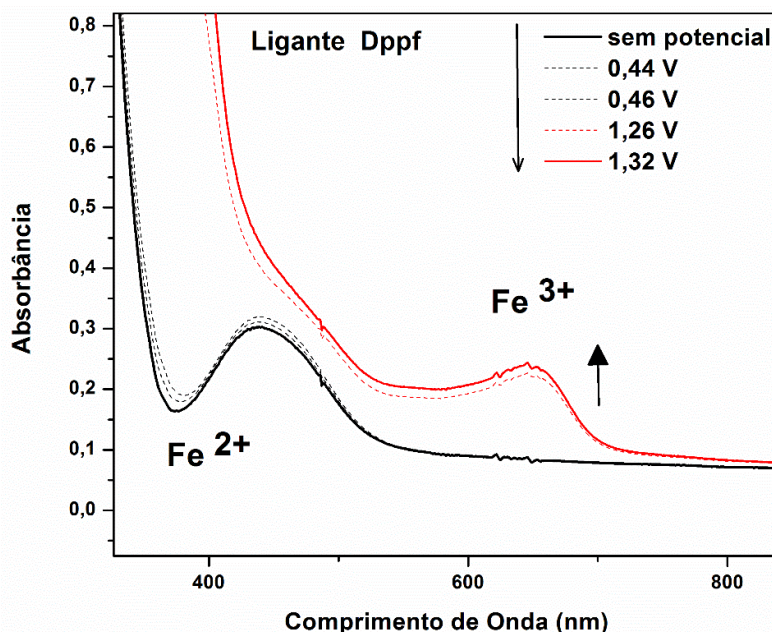


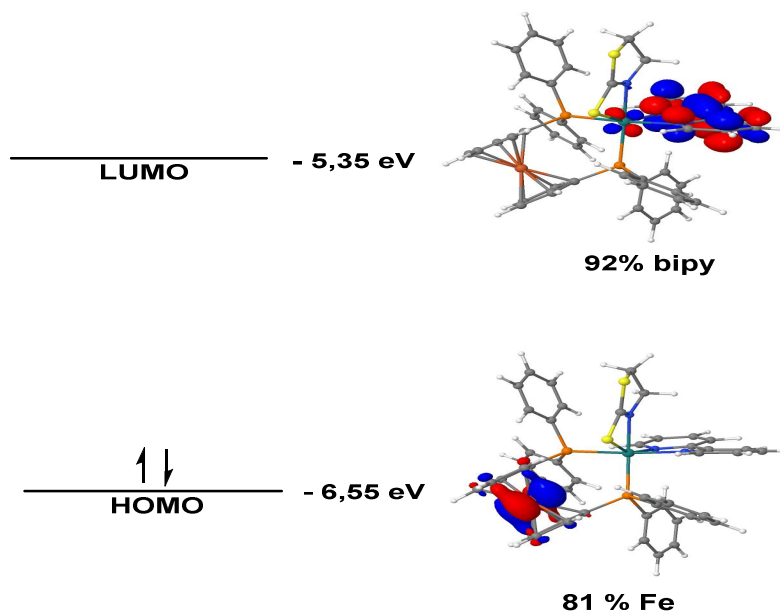
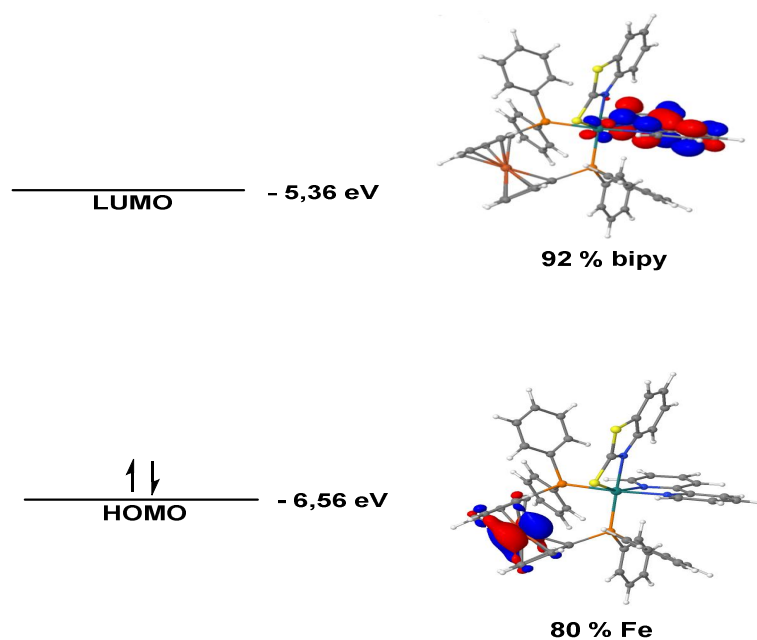
FIGURA 60 - ESPECTROELETROQUÍMICA DO LIGANTE dppf, POTENCIAL APLICADO 0,44 -1,32V EM CH_2Cl_2 .

Esses dados para o ligante livre corroboram os dados obtidos para os complexos **[5b]•PF₆**, onde observa-se uma banda similar em torno de 640 nm, a qual confirma o processo do Fe (III), indicando que o primeiro processo na voltametria cíclica é característico do íon ferro do ligante dppf.

5.2.4 Estudos de modelagem molecular para a série **[Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆** – complexos **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆**

Os estudos de modelagem molecular (DFT) foram realizados com intuito de compreender melhor o comportamento eletroquímico dos complexos da série **[Ru(bipy)(N-S)(dppf)]PF₆**, bem como do complexo precursor. Os parâmetros métricos (distâncias e ângulos de ligação) são resumidos na TABELA 1 (ANEXO 2). Como pode-se observar os comprimentos e ângulos de ligação otimizados estão de acordo com os determinados por estudos de difrações de raios-X (seção 5.2.5).

Os orbitais de fronteira dos complexos *cis*-**[RuCl₂(bipy)(dppf)]**, **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆** (HOMO e LUMO) são representados na FIGURA 61 a 63.

FIGURA 61 - REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS DOS ORBITAIS HOMO E LUMO PARA O COMPLEXO [5a]•PF₆.FIGURA 62 – REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS DOS ORBITAIS HOMO E LUMO PARA O COMPLEXO [5b]•PF₆.

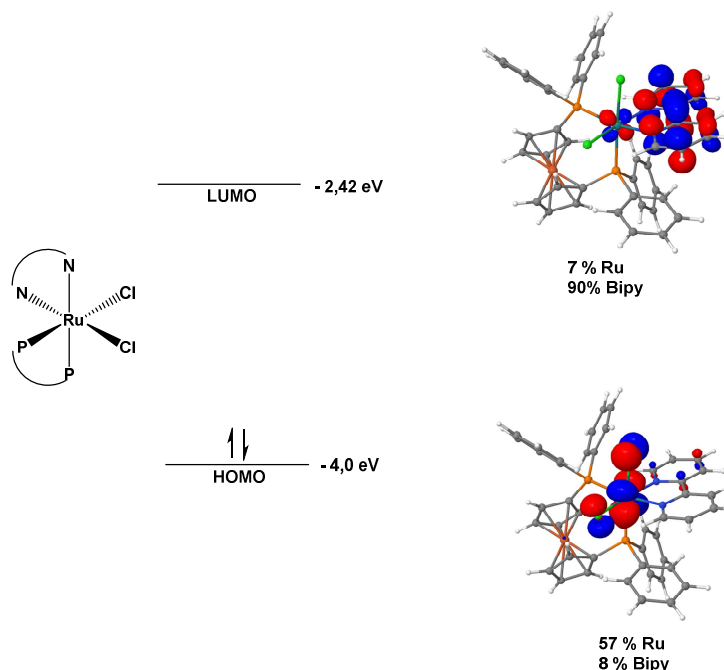


FIGURA 63 – REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS DOS ORBITAIS HOMO E LUMO PARA O COMPLEXO *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)].

Os orbitais HOMO para os dois complexos **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆**, são majoritariamente dominados pelo ferroceno da dppf (**[5a]•PF₆**, Fe - 81%, Cp₂-18%; e, **[5b]•PF₆**, Fe-80%, Cp₂ -18%), já o orbital LUMO é composto pela bipyridina- π^* . Isso explica o fato de que na voltametria cíclica o primeiro processo de oxidação está centrado no átomo de ferro.

Já, para o complexo precursor *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] (Figura 61), o HOMO é composto por rutênio (57%) e pelo ligante cloreto (29% para o ligante cloro); o LUMO é composto essencialmente por orbitais da bipyridina π^* (90%).

Os resultados acima corroboram a atribuição dos processos observados no experimento de voltametria cíclica.

5.2.5 Difração de Raios X

Os monocristais dos complexos **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆** foram obtidos por evaporação lenta do solvente CH₂Cl₂ e MeOH, respectivamente. As estruturas foram confirmadas pela análise de difração de raios X e corroboram as caracterizações espectroscópicas realizadas em solução e estado sólido. Os dados de refinamento são apresentados resumidamente nas TABELA 12.

CAPÍTULO 5 – COMPLEXOS CONTENDO LIGANTE DPPF E BIPY

TABELA 12 - DADOS CRISTALOGRAFICOS E REFINAMENTO DOS COMPLEXOS **[5a]•PF₆** E **[5b]•PF₆**

	[5a]•PF₆	[5b]•PF₆
Fórmula estrutural	C ₄₈ H ₄₂ Cl ₂ F ₆ FeN ₃ P ₃ S ₂ Ru	C ₅₂ H ₄₄ F ₆ FeN ₃ OP ₃ S ₂ Ru
Massa molar (g.mol⁻¹)	1159.70	1154.85
Temperatura (K)	293	100
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Space group	P ₋₁	P ₋₁
Dimensão da cela (Å,°)	a = 12,0982(10)	a = 11,8800(11)
	α = 91,367(4)	α = 92,229(3)
	b = 13,5616(11)	b = 13,3207(11)
	β = 97,419(4)	β = 105,441(3)
	c = 16,4517(14)	c = 15,9399(16)
	γ = 108,894(4)	γ = 90,385(3)
Cela unitária Z	2	2
Densidade (calc.) (Mg/m³)	1.525	1.579
R índices (all data)	R1 0,0503, wR2 = 0,1253	R1 = 0,0348, wR2 = 0,0872

Ambos complexos cristalizaram em um sistema cristalino Triclínico, P₋₁, com os seguintes parâmetros de cela para o complexo **[5a]•PF₆**: a=12,0982 (Å), b=13,5616 Å e c=16,4517 Å, α = 91,367(4), β (°)=106,8000(10), γ = 108,894(4), V= 2526,2(4) Å³. O número de moléculas por célula unitária (Z) é igual a 2. E para o complexo **[5b]•PF₆**: a=11,8800 (Å), b=13,3207 Å e c=15,9399 Å, α = 92,229(3), β (°)=105,441(3), γ= 90,985(3), V= 2429,2(4)Å³. O número de moléculas por célula unitária (Z) é igual a 2.

As principais distâncias de ligação e ângulos para os complexos da série [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆ são apresentados resumidamente nas TABELA 13.

CAPÍTULO 5 – COMPLEXOS CONTENDO LIGANTE DPPF E BIPY

TABELA 13 - PRINCIPAIS DISTÂNCIA DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) PARA OS COMPLEXOS [5A]•PF₆ E [5B]•PF₆.

Distância de ligação (Å)			
[5a]		[5b]	
Ru-N(3)	2.107(3)	Ru-N(3)	2.1538(15)
Ru-N(1)	2.117(2)	Ru-N(1)	2.1258(15)
Ru-N(2)	2.135(2)	Ru-N(2)	2.1320(16)
Ru-P(1)	2.3165(8)	Ru-P(1)	2.3298(5)
Ru-P(2)	2.3351(8)	Ru-P(2)	2.3465(5)
Ru-S(1)	2.4605(8)	Ru-S(1)	2.4454(5)
S(1)-C(45)	1.719(3)	S(1)-C(51)	1.714(2)
N(3)-C(45)	1.287(4)	N(3)-C(51)	1.321(2)
Principais ângulos de ligação (°)			
N(1)-Ru-N(2)	76.53(10)	N(1)-Ru-N(2)	77.06(6)
N(1)-Ru-P(1)	103.23(7)	N(1)-Ru-P(1)	103.10(4)
N(2)-Ru-P(1)	176.28(7)	N(2)-Ru-P(1)	176.45(4)
N(3)-Ru-P(2)	165.65(7)	N(3)-Ru-P(2)	164.91(4)
N(1)-Ru-P(2)	99.94(7)	N(1)-Ru-P(2)	103.49(4)
N(2)-Ru-P(2)	88.52(7)	N(2)-Ru-P(2)	89.41(4)
P(1)-Ru-P(2)	95.16(3)	P(1)-Ru-P(2)	93.983(16)
N(3)-Ru-S(1)	66.81(7)	N(3)-Ru-S(1)	67.41(5)

De acordo com os dados obtidos foi possível constatar que os complexos [5a]•PF₆ e [5b]•PF₆ apresentam geometria octaédrica distorcida, conforme evidenciado pelas distâncias e ângulos de ligação. O complexo possui um ligante bipyridina que está coordenado na forma bidentada ao rutênio, um dos nitrogênios (N2) desse ligante encontra-se em posição *trans* a um dos átomos de fósforo do ligante dppf (1,1'-(bis(difenilfosfino)ferroceno) (P1), o outro nitrogênio (N1) está em posição *trans* relação ao átomo de enxofre do ligante mctz. Os átomos de fósforo da dppf encontram-se mutualmente em posição *cis*. O nitrogênio (N3) do ligante 2-mercaptotiazolina[5a]•PF₆/ 2-mercaptobenzotiazolina [5b]•PF₆ está em posição *trans* ao outro fósforo (P2) do ligante dppf.

A representação ORTEP das estruturas pode ser vista nas FIGURAS 64 e 65.

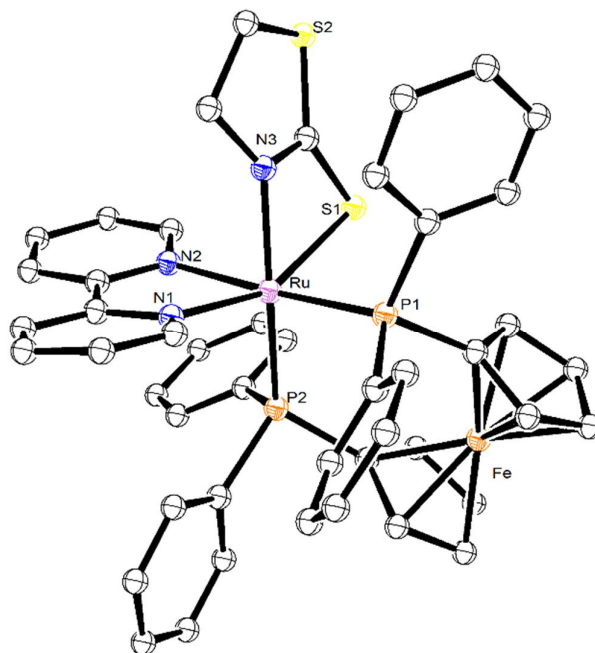


FIGURA 64 - REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO $[5a] \cdot PF_6$ (ELIPSOIDES COM 30% DE PROBABILIDADE).

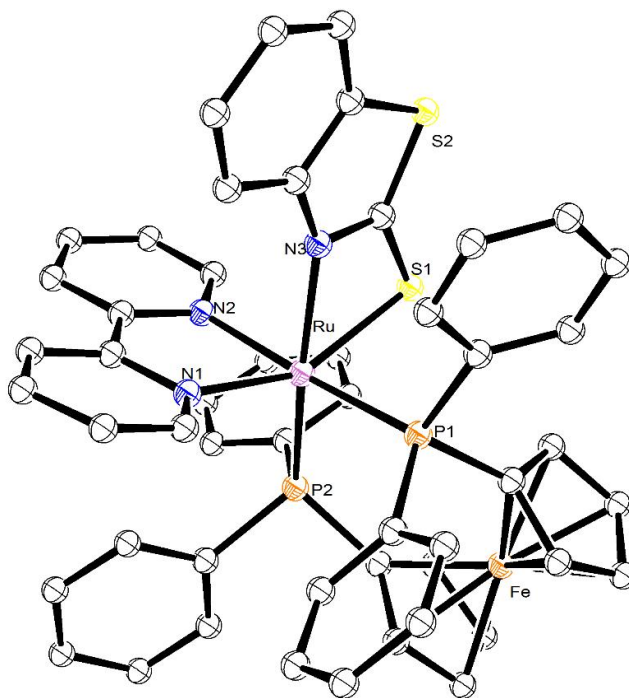


FIGURA 65 - REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO $[5b] \cdot PF_6$ (ELIPSOIDES COM 30% DE PROBABILIDADE).

O anion mctz⁻ forma um anel quelato de quatro membros com o centro metálico de rutênio. Os dois anéis *cp* (ciclopentadienilo) são essencialmente coplanares com um leve desvio de 2,59° e 4,30° para o complexo **[5a]•PF₆** e para o complexo **[5b]•PF₆**, respectivamente. Os anéis do Cp são torcidos, com ângulo de torção médio H-C ... C-H em 16,42° para o complexo **[5a]•PF₆** e 23,6° para o **[5b]•PF₆**. Para o ângulo de torção P-C ... C-P é de 16,11 ° e 24,69°, para o complexo **[5a]•PF₆** e **[5b]•PF₆**, respectivamente. Os ângulos de torção de Cp para o complexo **[5b]•PF₆** podem ser maiores, devido à presença de anel aromático de mcbtz e sua interação com um anel fenil da dppf através da interação π - π .

Os comprimentos de ligação Ru-P e Ru-N estão na faixa de outros complexos de rutênio contendo doadores N-S relatados na literatura^{22,18}, enquanto os comprimentos de ligação Ru-S são maiores. Assim, o ligante mctz⁻ coordenado na forma tiolato apresenta a distância Ru-N: 2.107(3) Å e Ru-S: 2.4605(8) Å.

Os comprimentos de ligação Ru-N2 (2.135 (2) Å - **[5a]•PF₆** e 2.1320 (16) Å - **[5b]•PF₆**), o que estão em posição *trans* ao P1, são mais longos do que o Ru-N1 (2.117 (2) Å - **[5a]•PF₆** e 2.1258 (15) Å - **[5b]•PF₆**) devido a influência *trans* estrutural do átomo de fósforo da dppf. Os comprimentos de ligação Ru-P2 (2.3351 (8) Å - **[5a]•PF₆** e 2.3465 (59) Å - **[5b]•PF₆**), que estão em posição *trans* ao átomo de nitrogênio do ligante N-S, são maiores do que Ru-P1 (2.3165 (8) Å - **[5a]•PF₆** e 2.3298 (5) Å - **[5b]•PF₆**), o que indica que a deslocalização da carga negativa sobre ligações N-C-S.

Complexo [RuCl(bzCN)(dppf)(bipy)]Cl (onde bzCN : benzonitrila) reportados por Valle e colaboradores²³, também apresentam a distância Ru-P2 (2.3749 (10) Å) maior do que Ru-P1(2.3163 (10) Å), devido a influência *trans* exercida pelo ligante N-N bidentado, fato que não é observado quando comparado com ligantes monodentados como a 4-metil-piridina ou 4-fenilpiridina²³.

Os comprimentos da ligação C-S1 (tiol) 1,719 (3) Å para o complexo **[5a]•PF₆** e 1.714 (2) Å **[5b]•PF₆** são mais longos do que o valor esperado para a dupla ligação C=S (1,62 Å), porém são mais curto do que a ligação simples C-S (1,81 Å). Os comprimentos de ligação C-S1 (tiol) observado para os complexos

são muito próximos do valor médio do comprimento entre ligação dupla e simples (1,71 Å), indicando uma ordem de ligação de 1,5. Por outro lado, o comprimento da ligação C-N com 1,287 (4) Å para o complexo **[5a]•PF₆** é praticamente o mesmo do esperado para a dupla ligação C=N (1,29 Å)²⁴, enquanto que o comprimento da ligação C=N para o complexo **[5b]•PF₆** (1,321 (2) Å) é mais longo, o que ainda possui um forte caráter de dupla ligação, considerando o comprimento da ligação simples C-N (1,47 Å). O caráter de dupla ligação de ambos C-S e C-N, pode estar relacionado à deslocalização da carga negativa sobre as ligações N-C-S.

Os ângulos P1-Ru-P2 - 95.16 (3)° para o complexo **[5a]•PF₆** e 93.983(16) ° para o complexo **[5b]•PF₆**, estão de acordo com outros complexos de rutênio cis-P-P rutênio contendo dppf^{7,16}, também o ângulo N3-Ru-S1 (66.81 (7) °) encontra-se em concordância com valores relatados¹⁸.

REFERÊNCIAS

1. Rudrangi, S. R. S., FERROCENES: LEGENDARY MAGIC BULLETS IN ORGANOMETALLIC CHEMISTRY-AN OVERVIEW.
2. Kim, T.-J.; Kwon, K.-H.; Kwon, S.-C.; Baeg, J.-O.; Shim, S.-C.; Lee, D.-H., Iron complexes of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (BPPF) as efficient catalysts in the synthesis of carbamates. X-ray crystal structure of (BPPF)Fe(CO)₃. *Journal of Organometallic Chemistry* **1990**, 389 (2), 205-217.
3. Bandoli, G.; Dolmella, A., Ligating ability of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene: a structural survey (1994–1998). *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 209 (1), 161-196.
4. Hor, T. A.; Phang, L.-T., Substituted metal carbonyls XI. 1, 1'-Bis(diphenylphosphino) ferrocene—a bridging, chelating and unidentate ligand in the synthesis of M₂ (CO)₁₀ (μ-P)₂ P, M (CO)₄ (η²-P₂ P) and M (CO)₅ (η¹-P₂ P)(where M= Cr, Mo, W and P₂ P= Fe (C₅H₄PPh₂)₂). *Journal of Organometallic Chemistry* **1989**, 373 (3), 319-324.
5. Togni, A., *Ferrocenes: homogeneous catalysis, organic synthesis, materials science*. John Wiley & Sons: 2008.
6. Fihri, A.; Meunier, P.; Hierro, J.-C., Performances of symmetrical achiral ferrocenylphosphine ligands in palladium-catalyzed cross-coupling reactions: A review of syntheses, catalytic applications and structural properties. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, 251 (15), 2017-2055.
7. Gallati, T. F.; Bogado, A. L.; Poelhsitz, G. V.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Batista, A. A.; de Araujo, M. P., Heterobimetallic [Ru(II)/Fe(II)] complexes: On the formation of trans- and cis-[RuCl₂(dppf)(diimines)]. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, 692 (24), 5447-5452.
8. Donnici, C. L.; Oliveira, I. M. F. d.; Temba, E. S. C.; Castro, M. C. R. d., Métodos sintéticos para preparação de 2,2'-bipiridinas substituídas. *Química Nova* **2002**, 25, 668-675.
9. Babgi, B. A.; Asiri, A. M.; Arshad, M. N.; Humphrey, M. G., Synthesis, structural, electrochemical, and spectroscopic studies of some (diimine)ruthenium nitrile complexes. *Journal of Coordination Chemistry* **2015**, 68 (8), 1476-1486.
10. Appelt, P.; da Silva, J. P.; Fuganti, O.; Aquino, L. E. N.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; Santos, V. A. Q.; Cunha, M. A. A.; Veiga, A.; Murakami, F. S.; Back, D. F.; de Araujo, M. P., New heterobimetallic ruthenium (II) complexes [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆: Synthesis, molecular structure, electrochemistry, DFT, antioxidant and antibacterial potential. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 846, 326-334.
11. Geary, W. J., The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **1971**, 7 (1), 81-122.
12. HANSEN, P. W. J., P. W., Vibrational studies on bis-terpyridineruthenium(II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1994**, v. 50, n. 1, p. 169-183.
13. Sousa-Pedrares, A.; Durán, M. L.; Romero, J.; García-Vázquez, J. A.; Monteagudo, J. C.; Sousa, A.; Dilworth, J. R., Synthesis and characterization of ruthenium and osmium complexes of heterocyclic bidentate ligands (N,X), X=S, Se. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359 (3), 863-876.

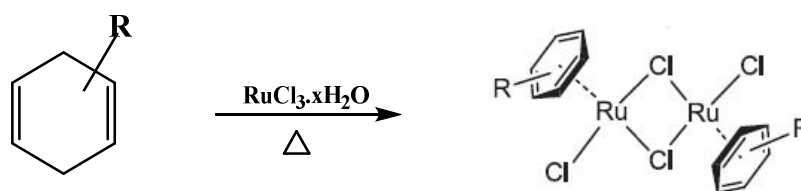
14. Abbehausen, C.; Castro, J. F.; Spera, M. B. M.; Heinrich, T. A.; Costa-Neto, C. M.; Lustri, W. R.; Formiga, A. L. B.; Corbi, P. P., Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and biological assays of a novel gold(I) complex with 2-mercaptothiazoline. *Polyhedron* **2011**, 30 (13), 2354-2359.
15. Günther, H., *NMR spectroscopy: basic principles, concepts, and applications in chemistry*. Wiley: 1995.
16. Ma, G.; McDonald, R.; Ferguson, M.; Cavell, R. G.; Patrick, B. O.; James, B. R.; Hu, T. Q., Ruthenium(II) Diphosphine/Diamine/Diimine Complexes and Catalyzed Hydrogen-Transfer to Ketones. *Organometallics* **2007**, 26 (4), 846-854.
17. Lima, B. A. V.; Corrêa, R. S.; Graminha, A. E.; Kuznetsov, A.; Ellena, J.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Batista, A. A., Anti-Mycobacterium tuberculosis and Cytotoxicity Activities of Ruthenium(II)/ Bipyridine/Diphosphine/Pyrimidine-2-thiolate Complexes: The Role of the Non- Coordinated N-Atom. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2016**, 27, 30-40.
18. Appelt, P.; Fagundes, F. D.; Facchin, G.; Gabriela Kramer, M.; Back, D. F.; Cunha, M. A. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; de Araujo, M. P., Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolates as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, 436, 152-158.
19. Kaiser, C. R., RMN 2D: Detecção inversa e gradiente de campo na determinação estrutural de compostos orgânicos. *Química Nova* **2000**, 23, 231-236.
20. Sixt, T.; Fiedler, J.; Kaim, W., Iron versus ruthenium oxidation in 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene–ruthenium(II) complexes: EPR and spectroelectrochemical evidence. *Inorganic Chemistry Communications* **2000**, 3 (2), 80-82.
21. Queiroz, S. L.; Batista, A. A.; Oliva, G.; do Pi. Gambardella, M. T.; Santos, R. H. A.; MacFarlane, K. S.; Rettig, S. J.; James, B. R., The reactivity of five-coordinate Ru(II) (1,4-bis(diphenylphosphino)butane) complexes with the N-donor ligands: ammonia, pyridine, 4-substituted pyridines, 2,2'-bipyridine, bis(o-pyridyl)amine, 1,10-phenanthroline, 4,7-diphenylphenanthroline and ethylenediamine. *Inorganica Chimica Acta* **1998**, 267 (2), 209-221.
22. Lobana, T. S.; Verma, R.; Singh, R.; Castineiras, A., The chemistry of pyridine thiols and related ligands, Part 6. The crystal and molecular structure of [1,3-bis(diphenylphosphino)-propane][bis(pyridine-2-thiolato)]ruthenium(II). A comparison with solution phase behaviour. *Transition Metal Chemistry* **1997**, 23 (1), 25-28.
23. Valle, E. M. A.; Lima, B. A. V.; Ferreira, A. G.; do Nascimento, F. B.; Deflon, V. M.; Diógenes, I. C. N.; Abram, U.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Batista, A. A., Driving forces in substitution reactions of octahedral complexes: The influence of the competitive effect. *Polyhedron* **2009**, 28 (16), 3473-3478.
24. Pauling, L., *The Nature of the Chemical Bond* (3rd ed.) Cornell University Press, New York. **1960**.

CAPÍTULO 6 – COMPLEXOS RUTÊNIO- ARENO

6 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

6.1 COMPLEXOS DE RUTÊNIO-ARENO

Uma classe de compostos de rutênio que tem despertado grande interesse é a de compostos organometálicos derivados π -areno¹. Um dos principais compostos π -arenorutênio(II) intensamente usado como precursor em diferentes rotas sintéticas, é o $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})\text{Cl}_2\}_2]$ ². O método geral é oxidar os dienos- C_6 na presença do RuCl_3 hidratado, em etanol sob refluxo resultando na formação de um dímero estável (ESQUEMA 7)³.



ESQUEMA 7 – DÍMERO DE RUTÊNIO-ARENO
FONTE: ANG E COLABORADORES, 2011⁴

Os complexos rutênio-areno, em particular, têm sido objeto de estudo em muitas pesquisas por causa de sua estabilidade, facilidade de síntese, características, de hidrofilicidade e lipofilicidade³. Esses complexos adotam uma geometria pseudo-octaédrica, que são semelhantes a forma de um banquinho de piano de três pernas, também chamados de estrutura “piano-stool”⁵⁻⁶.

A natureza dos complexos rutênio-areno, também chamados de “half-sandwich”, possui muitas possibilidades de ancorar grupos que possam ser biologicamente ativos (FIGURA 66). O anel aromático do η^6 -areno-rutênio pode possuir várias funcionalidades, inclusive pode influenciar a solubilidade de tais compostos em água, bem como solventes orgânicos polares e apolares. Também, os três sítios restantes de coordenação (X,Y e Z) podem ser modificados de diferentes formas, dessa maneira, a escolha dos tipos de ligantes pode gerar complexos neutros e catiônicos e assim, poderá influenciar na atividade/reactividade desses no meio biológico, juntamente com o efeito sinérgico ligante-metal⁵.

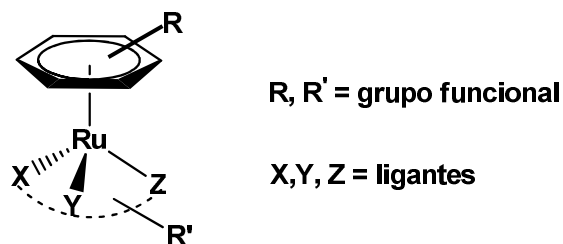
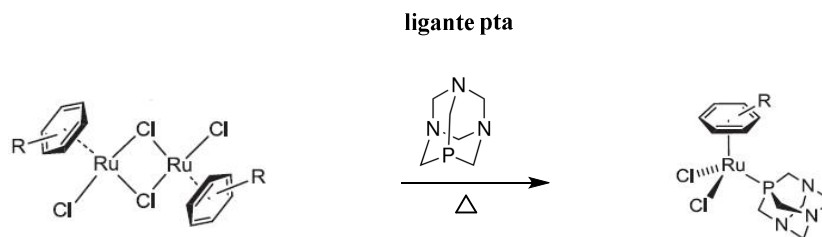


FIGURA 66 – INSERÇÃO DE FUNCIONALIDADES (R,R') PARA COMPLEXOS RUTÊNIO-ARENO DO TIPO HALF-SANDWICH. ⁵

Um dos complexos organometálicos de Ru(II) que têm recebido destaque, e são considerados promissores na área biológica, são os chamados RAPTAs, desenvolvidos por P.Dyson⁴. A síntese desses complexos é relativamente simples, conforme ESQUEMA 8, em que é adicionado o ligante pta (pta = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantano) com o dímero de rutênio, resultando na formação desse tipo de complexos⁴.



ESQUEMA 8 – ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DO COMPLEXO RAPTA⁴.
FONTE: ANG E COLABORADORES⁴.

Dentro dessa classe de complexos, destaca-se os denominados, RAPTA-C ($[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{pta})]$) (FIGURA 67-A) e RAPTA-T ($[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-tolueno})(\text{pta})]$) (FIGURA 67-B) ⁷. Tratando-se da estrutura, os sítios de coordenação ocupados pelo pta e pelos cloros são lábeis. O ligante pta é hidrofílico e agrega uma boa solubilidade, sendo importante para aplicações terapêuticas. Em comparação com ligantes fosfínicos comuns, o pta é relativamente compacto e estericamente pouco exigente com um ângulo de cone de 103° (comparado com a $\text{PPh}_3 = 145^\circ$ e $\text{PMe}_3 = 134^\circ$). Os compostos RAPTA são, geralmente, complexos estáveis ao ar e com boa estabilidade termodinâmica ^{5, 8}.

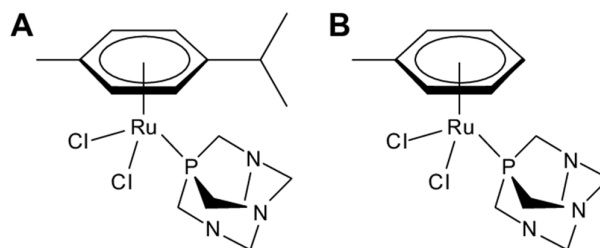


FIGURA 67 - ESTRUTURA DO COMPLEXOS RAPTA-C (A) E RAPTA-T (B).
 FONTE: BERGAMO E COLABORADORES ⁶.

Ainda, um ponto interessante nesses compostos são as suas propriedades anfífilas do sistema rutênio-areno, onde o ligante η^6 -areno possui característica hidrofóbica, enquanto que o íon rutênio catiônico, o ligante pta e o ligante cloro fornece característica hidrofílica ao complexo. Dessa forma, o complexo apresenta maior facilidade de entrada em células e melhor interação com o material biológico ^{5, 8}.

Vários estudos avaliaram a atividade antitumoral do RAPTA-C e revelaram elevada atividades antiangiogênicas e antimetastáticas, juntamente com uma boa eficácia na inibição do crescimento tumoral, mesmo em doses moderadas. Além disso, apresentou uma baixa toxicidade e tolerância ao baixo pH, assim demonstrando que esse composto pode ser adequado para investigação como um medicamento administrado por via oral⁷⁻⁹. Cabe destacar que os complexos RAPTA-C e RAPTA-T, possuem propriedades citotóxicas e antitumorais e estão em estudos pré-clínicos¹⁰.

Para esta classe de compostos foi verificado em diferentes estudos que fatores como: a reatividade, estabilidade, a absorção em células cancerígenas, reconhecimento do alvo, citotoxicidade geral e, por último, a seletividade das células cancerígenas dependeram fortemente da escolha da fosfina. Assim, foi observado que a modificação do ligante de pta levou ao aumento da citotoxicidade, mas ao mesmo tempo provocou a diminuição de células de câncer¹¹.

A introdução de funcionalidade adicional através dos ligantes X, Y e/ou Z nos complexos rutênio-arenos é bastante comum⁵. Como exemplo, estudos com compostos de Ru (II) com fórmula geral: $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\text{en})\text{X}]^+$ (em que X= Cl ou I, areno= *p*-cimeno ou bifenil, en = etilenodiamina ou *N*-etiletlenodiamina) (FIGURA 68) demonstraram inibir a proliferação de células de câncer de ovário,

com valores de IC₅₀ comparáveis aos da carboplatina. Esses compostos se ligam fortemente ao DNA, formando adutos monofuncionais com seletividade para os nitrogênios da guanina. Esses estudos estimularam a síntese de mais treze análogos de Ru (II), seis dos quais são bastante ativos contra células de câncer de ovário ¹².

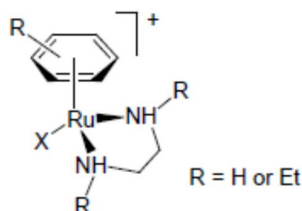
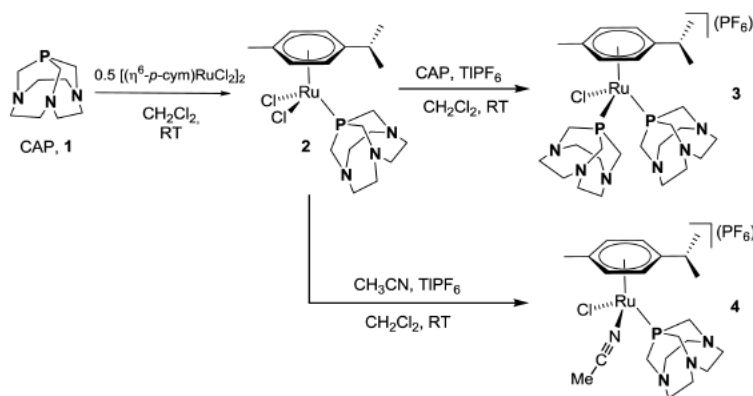


FIGURA 68 – ESTRUTURA DO COMPLEXO $[Ru(\eta^6\text{-areno})(en)X]^+$.
FONTE: ZHANG E COLABORADORES¹².

Em 2017, o grupo de P. Dyson reportou um trabalho com complexos de rutênio-areno utilizando um novo ligante denominado de CAP (1,4,7-Triaza-9-fosfatriciclo-5-3-2-1-tridecano), conforme ESQUEMA 9. A obtenção desse tipo de composto segundo os autores, não é apenas para aplicação como agentes antitumorais¹¹. Cabe destacar que a diferença entre os ligantes pta e o CAP deve-se a inserção do grupo etilo na ligação N-N, enquanto no ligante pta é um metileno.



ESQUEMA 9 – ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS RUTÊNIO-ARENO – DENOMINADOS RACAP – COMPLEXOS 2,3 E 4.
FONTE: GUERRIERO E COLABORADORES ¹¹.

Esses três complexos, bem como o ligante foram estudados quanto a suas citotoxicidade em 72 h de incubação contra linhagens celulares de câncer

de mama (A2780; A2780cisR), e contra uma linhagem celular não-cancerígena HEK293. Os resultados mostraram maior atividade (TABELA 14) do que os análogos contendo RAPTA-C. O complexo 4 (ESQUEMA 9), bem como o ligante CAP, demonstrou ser o menos tóxico para células não-cancerosa. O complexo 3 apresentou resultado de IC_{50} (μM) satisfatório para células A2780, e o complexo 4 apresentou o pior resultado. Para as células A2780cisR, ocorreu o inverso, em que o complexo 4 mostrou melhor atividade, e o pior complexo 2. Em comparação com os efeitos sobre células, os complexos são dotados de um grau razoável de seletividade celular ¹¹.

TABELA 14 – RESULTADOS DO ENSAIO DE CITOTOXICIDADE (IC_{50} , μM , 72h) PARA OS COMPOSTOS 1-4 CONTRA CÉLULAS CANCEROSAS E NÃO-CANCEROSA ¹¹.
FONTE: GUERRIERO E COLABORADORES ¹¹

Compostos	A2780	A2780 cisR	HEK 293
1	> 200	> 200	> 200
2	55,3 \pm 18,6	108 \pm 10	102 \pm 26
3	48,1 \pm 2,2	99,2 \pm 15,9	80,7 \pm 12,4
4	65,2 \pm 18,0	70,6 \pm 3,1	163 \pm 46
RAPTA-C	230	270	> 1000

Mitra e colaboradores¹³, sintetizaram complexos organometálicos do tipo $[Ru(\eta^6\text{-cymene})Cl_2(L)]$ (FIGURA 69-a) com diferentes ligantes (L), representados na FIGURA 69-b. Os complexos foram testados frente as suas citotoxicidades em diferentes células cancerígenas. Dentre os compostos estudados destacaram-se os complexos **H1** (contendo o ligante 2-mercaptotiazolina) e o complexo **H6** (contendo o ligante 2-mercaptobenzoxazolina), os mesmos apresentaram alta citotoxicidade contra as células cancerígenas estudadas, além disso não apresentaram citotoxicidade contra células normais. Em estudos *in vitro* mostraram que a inibição no crescimento de células cancerígenas envolveu principalmente a atividade na fase G1(, bem como a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS).

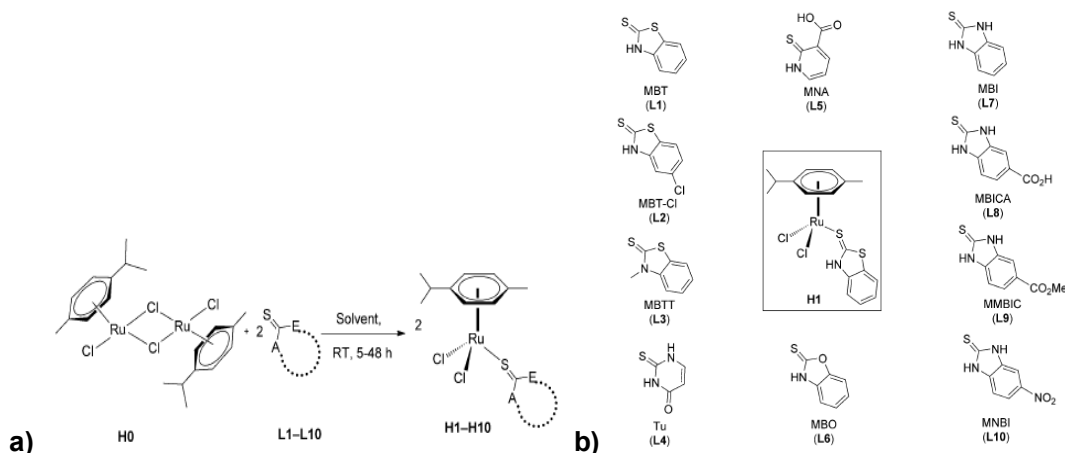


FIGURA 69 -a) LIGANTES (L1-L10) UTILIZADOS NO TRABALHO REPORTADO. b) ROTA SINTÉTICA USADA E COMPLEXO FORMADO
 FONTE: MITRA E COLABORADORES¹³

Ainda, foi observado em estudos de intercalação com CT-DNA (Calf-Thymus-DNA de tumor em circulação)¹⁴ que os complexos **H1** e **H6** diferem na sua forma de interação causando fusão bifásica ou inibição da atividade da enzima da topoisomerase II (enzima que controla e altera os estados topológicos do DNA durante a transcrição). Além disso, observou-se que a substituição do anel aromático do heterociclo ou a adição de um segundo átomo doador de hidrogênio reduziu a citotoxicidade.

O complexo **H1** foi o qual apresentou uma interação com CT-DNA diferenciada porque produziu uma curva de fusão bifásica em concentrações mais altas e pode ser atribuído à ligação do complexo com as bases de DNA que levam para desenrolar a dupla hélice, este processo está mostrado esquematicamente na FIGURA 70 (A e B). A temperatura de fusão na segunda fase aumenta os valores de proporção molar do fármaco (**H1**) para DNA. A hipótese pode ser explicada pela formação de um complexo de rutênio dimérico em maiores concentrações de **H1** (FIGURA 70-C).

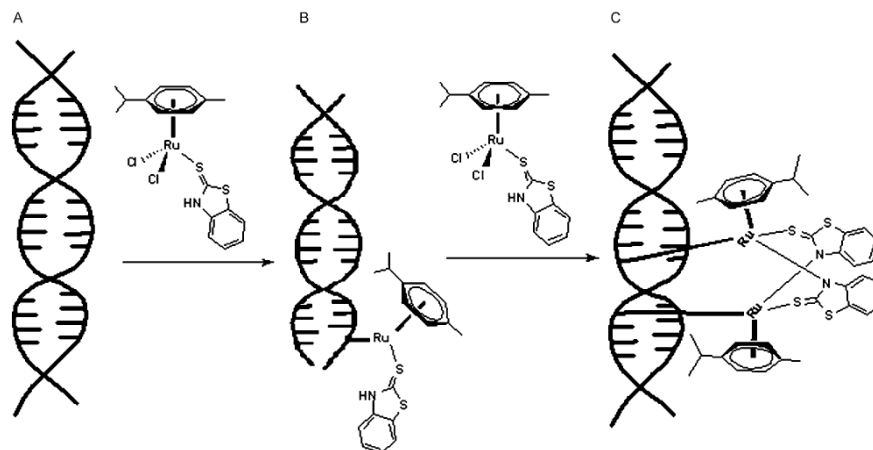


FIGURA 70 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS DIFERENTES MODOS DE INTERAÇÃO ENTRE O COMPLEXO **H1** E O DNA DE CADEIA DUPLA EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES, ORIGINANDO A FUSÃO BIFÁSICA.
 FONTE: MITRA E COLABORADORES¹³.

6.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.2.1 Complexos da série $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$: $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mctz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ (**[6a]·PF₆**) e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mcbtz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ (**[6b]·PF₆**)

Os complexos desta série foram obtidos por meio da reação do precursor $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{ampy})]\text{PF}_6$ com os ligante N-S (**a** e **b**), previamente desprotonados em metanol sob refluxo (FIGURA 71), resultando em complexos de cor amarela. Foi observado pela caracterização a saída do ligante cloreto da esfera de coordenação e entrada do ligante N-S desprotonado na forma monodentada, a estrutura proposta foi confirmada pela análise de difração de raios X. Os complexos apresentaram fórmula geral: $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ e a caracterização dos produtos formados com cada ligante N-S: $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mctz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ (**[6a]·PF₆**) e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mcbtz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ (**[6b]·PF₆**) é discutida a seguir.

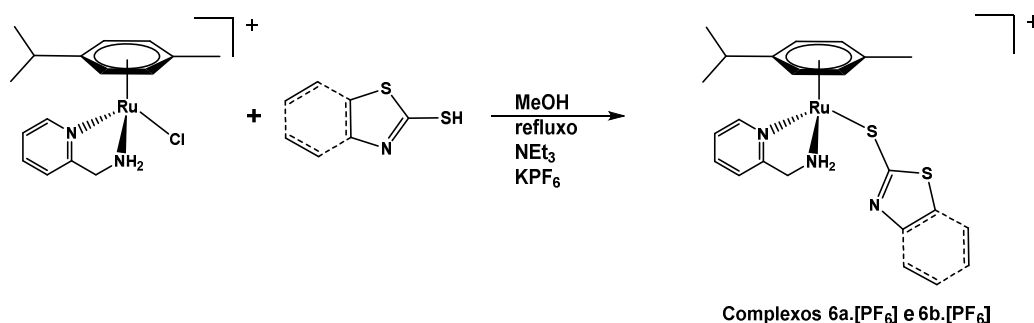


FIGURA 71 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE [Ru(κ^1 -S,N-S)(ampy)(η^6 -*p*-cimeno)]PF₆.

Os complexos **[6a]•PF₆** e **[6b]•PF₆** foram analisados quanto aos valores percentuais de carbono (C), hidrogênio (H), nitrogênio (N) e enxofre (S) pela técnica de análise elementar. Os resultados obtidos estão apresentados experimentalmente (E) na TABELA 15, juntamente com as porcentagens calculadas (C) teoricamente, com o auxílio do software Chemdraw Ultra 10.0.

TABELA 15 – PERCENTUAL DE CARBONO, HIDROGÊNIO, NITROGÊNIO E ENXOFRE CALCULADOS E EXPERIMENTAIS PARA OS COMPLEXOS **[6a]•PF₆** e **[6b]•PF₆**.

Complexos	C % (C/E)	H % (C/E)	N % (C/E)	S % (C/E)
[6a]•PF₆	37,62/37,50	4,32/4,62	6,93/7,04	10,57/11,06
[6b]•PF₆	42,20/41,76	4,00/4,44	6,42/6,54	9,80/10,23

Como pode ser observado na TABELA 15, os valores referentes à percentagem da análise elementar estão de acordo com a formulação proposta para os complexos sintetizados baseada nas caracterizações espectroscópicas apresentadas a seguir.

Inicialmente, foram realizadas medidas de condutividade molar para os complexos **[6a]•PF₆** e **[6b]•PF₆**, com intuito de verificar a formação de compostos monocatiônicos. Os valores obtidos para a condutividade dos complexos catiônicos foram, $\Lambda_m = 9,07 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ para o complexo **[6a]•PF₆** e $\Lambda_m = 10,80 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ para o complexo **[6b]•PF₆**. Segundo dados da literatura¹⁵, a faixa aceita para eletrólitos na proporção de 1:1 em diclorometano a 25°C é de 12 – 77 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$. Dessa forma, observa-se que os valores obtidos foram próximos, todavia menores que a faixa sugerida na literatura, isso se deve ao fato de que esses complexos podem ser considerados eletrólitos fracos, pois ocorre possivelmente uma interação dos hidrogênios do ligante ampy com o PF₆⁻ do

contra-íon, deixando a solução não condutora. Assim, pode-se propor que houve a formação de compostos monocatiônicos próximo ao limite aceitável.

Os complexos **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆** foram analisados por espectroscopia vibracional na região do Infravermelho. No geral, os espectros dos complexos apresentaram perfil semelhante, com relação ao número e intensidades das bandas. A FIGURA 72 apresenta o espectro do complexo **[6a]·PF₆**.

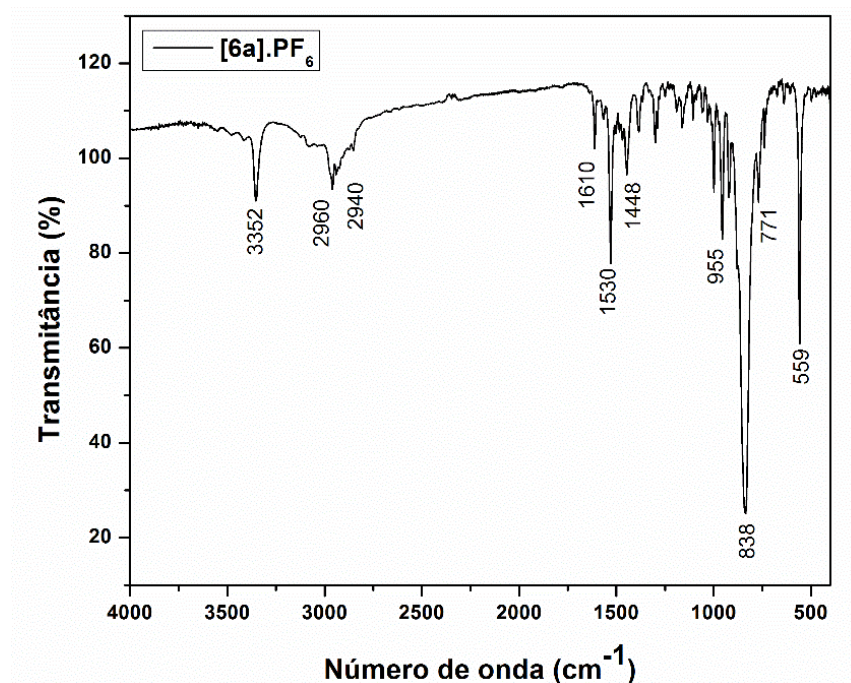


FIGURA 72 – ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO PARA O COMPLEXO **[6a]·PF₆**.

A partir do espectro vibracional foi possível observar que a banda com maior intensidade foi correspondente ao PF₆⁻ (ν_{P-C}) em torno de 838 cm⁻¹ para o complexo **[6a]·PF₆** e 840 cm⁻¹ para o complexo **[6b]·PF₆**¹⁶. Também, foi possível observar a partir dos dados da TABELA 16, os valores da banda sugerida ao estiramento C-S em torno de 771-751 cm⁻¹, confirmando que o ligante está na forma aniônica via enxofre. Também observou-se o estiramento C=N (1430-1600 cm⁻¹)¹⁷ referente ao ligante ampy.

Ainda, observou-se as bandas referentes ao N-H (3200-3400 cm⁻¹) presente no ligante 2-aminometilpiridina, estando em concordância com a literatura¹⁸. O espectro exibe bandas fracas de estiramentos dos grupos CH

CAPÍTULO 6 – COMPLEXOS DE RUTÊNIO-ARENO

aromáticos¹⁸ e CH alifáticos¹⁷, entre 2960-2931 e 1642-1452 cm^{-1} , respectivamente.

TABELA 16 – ATRIBUIÇÃO DOS PRINCIPAIS ESTIRAMENTOS OBSERVADOS PARA OS COMPLEXOS **[6a]•PF₆** E **[6b]•PF₆** (VALORES EM cm^{-1})

[6a]•PF₆ (cm^{-1})	[6b]•PF₆ (cm^{-1})
$\nu_{\text{C-S}}$ 771 (f)	$\nu_{\text{C-S}}$ 751(f)
$\nu_{\text{C=N}}$ 1610 (M)	$\nu_{\text{C=N}}$ 1411 (M)
$\nu_{\text{C-H}}$ 2960(f), 2940 (f)	$\nu_{\text{C-H}}$ 2964(f), 2931 (f)
$\nu_{\text{P-C}}$ 838(F), 558 (M), 955(f)	$\nu_{\text{P-C}}$ 558(M), 840(F), 984 (f)
$\nu_{\text{N-H}}$ 3352(f)	$\nu_{\text{N-H}}$ 3337(f)

Legenda: F (Forte); M (Médio) e f (fraco).

Os complexos **[6a]•PF₆** e **[6b]•PF₆** foram analisados por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis. Assim, foram preparadas soluções em CH_2Cl_2 na concentração inicial de $1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ e diluídos subsequentemente. Os valores de absorvidade molar ($\epsilon / \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) para as bandas (λ) foram calculados para os dois complexos e estão apresentados na TABELA 17.

TABELA 17 – DADOS EXTRAÍDOS DOS ESPECTROS ELETRÔNICO E AS ATRIBUIÇÕES TENTATIVAS DAS BANDAS ENCONTRADAS PARA OS COMPLEXOS DA SÉRIE $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-s})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]\text{PF}_6$.

Complexos	λ (nm); ϵ ($\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)
[6a]•PF₆	414,38;(8x10 ²) 307 (ombro)
[6b]•PF₆	429,68;(1,6 x10 ³) 317,59 (1,9 x10 ⁴)

O complexo **[6b]•PF₆** apresentou duas bandas (FIGURA 73), uma em 429,6 nm ($\epsilon = 1,6 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) e outra em 317,59 nm ($\epsilon = 1,9 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). No que se refere as transições dessas bandas, pode-se sugerir que a primeira banda é referente à transição de carga do metal para o ligante (MLCT), do rutênio ($d\pi$) para o orbital π^* do ligante ampy + p -cimen, já a segunda banda pode ser relativa com a transição intra-ligante $\pi \rightarrow \pi^*$ (IL) do ligante ampy, com elevada absorvidade molar, característica desse tipo de transição¹⁹.

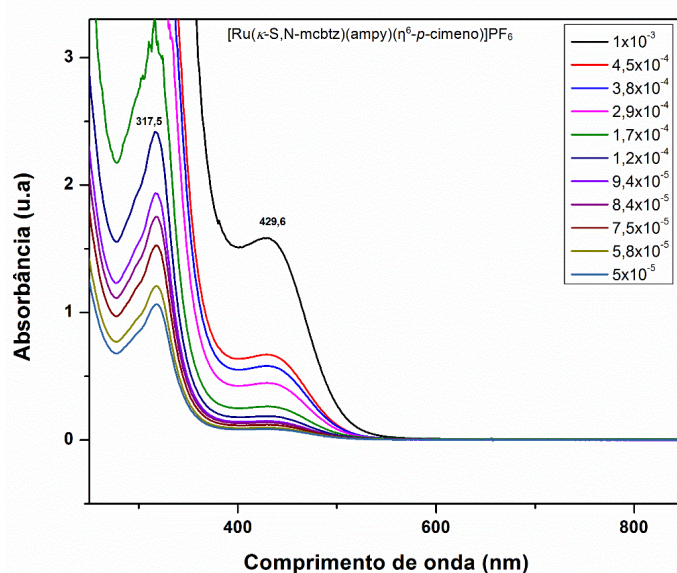


FIGURA 73 - ESPECTROS ELETRÔNICOS NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O COMPLEXO **[6b]·PF₆** EM SOLUÇÃO DE CH_2Cl_2 .

Em relação ao complexo **[6a]·PF₆** (FIGURA 74), o mesmo apresentou uma banda não tão pronunciada quanto o complexo **[6a]·PF₆**, no entanto, essa banda mostra-se em comprimento de onda similar. O valor de absorvidade molar encontrado foi baixo com $8,0 \times 10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ em 414,38 nm, referente a transição MLCT, do rutênio $d\pi \rightarrow \pi^*$ para o ligante ampy. O espectro eletrônico do complexo também exibe um “ombro” encoberto, em aproximadamente 307 nm, a qual pode ser referente a banda de transição interna do ligante ampy.

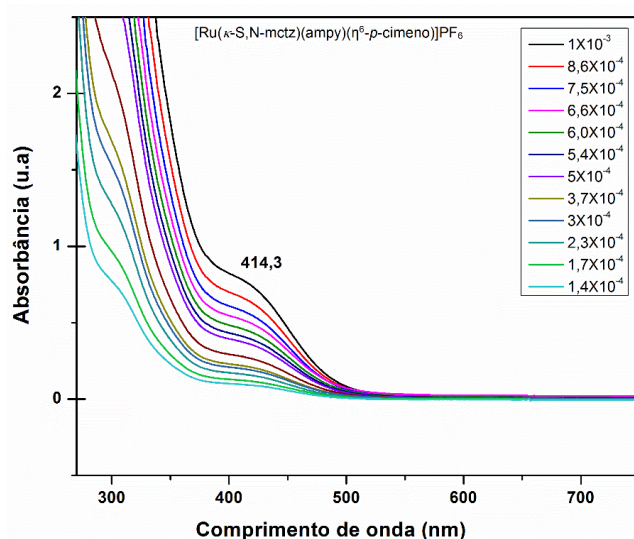


FIGURA 74 - ESPECTROS ELETRÔNICOS NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O COMPLEXO **[6a]·PF₆** EM SOLUÇÃO DE CH_2Cl_2 .

Na técnica de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ os dois complexos apresentaram a presença de septetos, com deslocamentos químicos em -144 ppm, correspondentes ao átomo de fósforo do contra-íon PF_6^- (FIGURA 75). Dessa forma, foi confirmado a formação dos complexos contendo esse contra-íon.

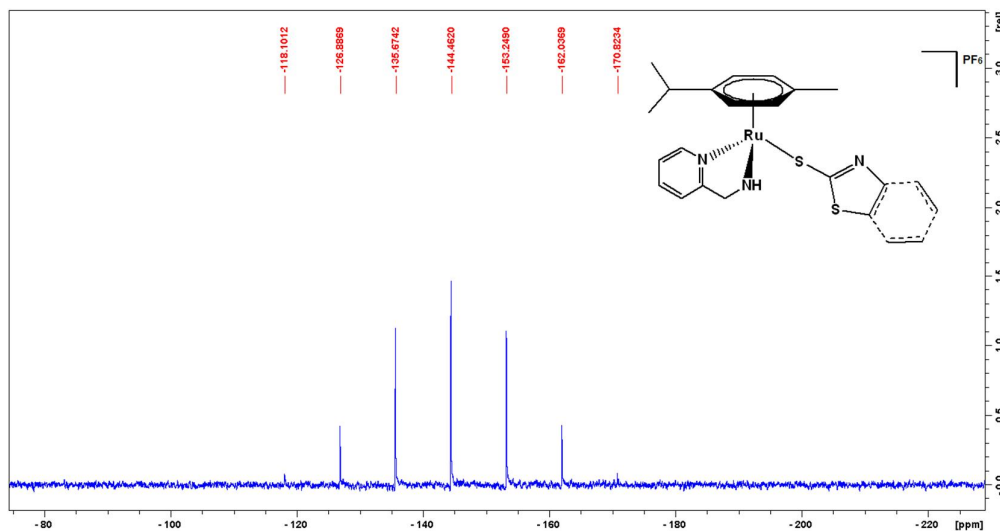


FIGURA 75 - ESPECTRO DE RMN DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ DO COMPLEXO **[6a]PF₆**, E A POSSÍVEL ESTRUTURA PARA A SÉRIE $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$.

Os complexos da série $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ foram analisados por espectroscopia de RMN de ^1H para verificar se os prótons existentes nos compostos sintetizados estavam condizentes com a estrutura proposta.

Assim, analisando o espectro do complexo **[6a]·PF₆** (FIGURA 76), observou-se um duplete na região mais desblindada do espectro em 8,71 ppm, o mesmo é referente ao H α -piridina do ligante aminometilpiridina. Na região de 8,2 e 4,9 ppm, observa-se sinais alargados referentes aos dois hidrogênios N-H da ampy. Em 7,3 - 7,8 ppm, nota-se um conjunto de sinais referentes aos hidrogênios aromáticos da ampy. Em 5,2 - 5,7 ppm, estão apresentados os hidrogênios aromáticos do cimeno, com integração de 4H. Os quatro hidrogênios metilenos alifáticos (CH_2) do ligante mctz apresentaram multipletos na região de 3,8-3,9 ppm (1H), 3,5-3,3 ppm (1H) e 3,1 - 2,8 ppm (2H). Também, observa-se hidrogênios alifáticos presentes no ligante *p*-cimeno, um septeto em 2,6 ppm referente à CH do grupamento isopropil, bem como um simpleto em 2 ppm (3H)

e um duplo duplete em 1,17 ppm (com constante de acoplamento de 6,98Hz) dos hidrogênios da metila.

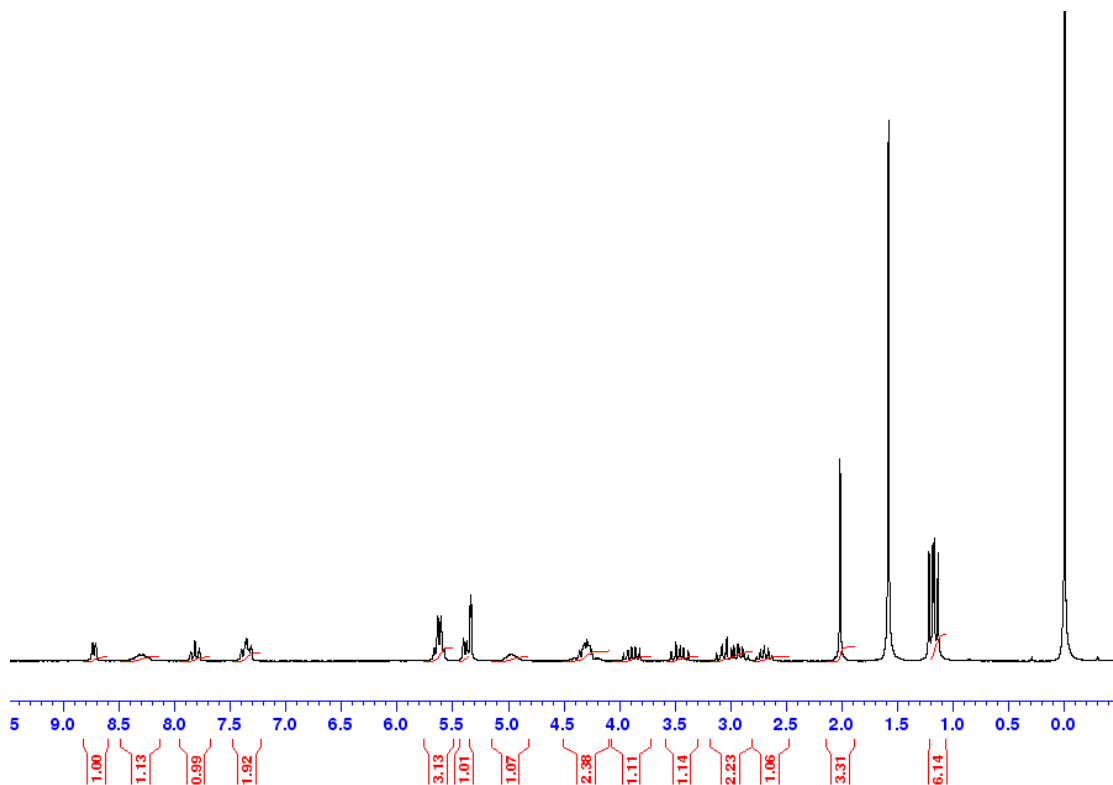
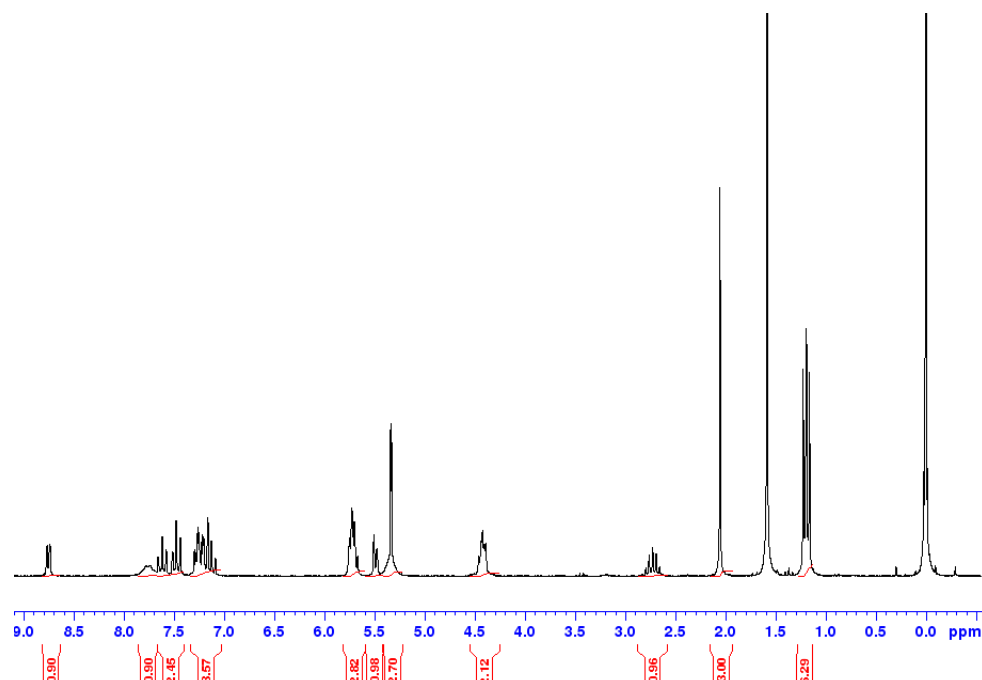


FIGURA 76 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO $[\mathbf{6a}]\text{PF}_6$.

Para o complexo $[\mathbf{6b}]\cdot\text{PF}_6$ (FIGURA 77), foi observado similaridade nos espectros. A diferença predominante deve-se ao ligante N-S coordenado, pois o ligante mcbtz possui hidrogênios aromáticos na região de 7,1 e 7,6 ppm, os quais estão sobrepostos com os hidrogênios da ampy. Nessa região mais desblindada, observa-se um duplete em 8,7 ppm, o qual é referente ao H α -piridina da ampy, em 4,37 ppm os multipletos referentes ao CH_2 do ligante ampy, sendo que ambos estão em concordância com o observado no RMN de ^1H do precursor²⁰. Observa-se ainda, os multipletos em 5,7 e 5,5 ppm, referentes aos hidrogênios do anel aromático do ligante *p*-cimeno. Na região de menor frequência observa-se os sinais dos hidrogênios alifáticos presentes no ligante *p*-cimeno: em 1,2 ppm os dupletos do grupamento isopropil, em 2,0 ppm os hidrogênios da metila e em 2,7 um septeto do CH do grupamento isopropil. Em 1,5 ppm observa-se o sinal de H_2O residual do solvente deuterado.

FIGURA 77 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO $[\mathbf{6b}]\text{PF}_6$.

Na TABELA 18 encontram-se resumidamente os deslocamentos químicos e as respectivas atribuições para os complexos $[\mathbf{6a}]\cdot\text{PF}_6$ e $[\mathbf{6b}]\cdot\text{PF}_6$ (FIGURA 78). Essas atribuições dos sinais de ^1H foram feitas de acordo com as correlações observadas nos espectros, por comparação com valores de deslocamento químico para complexos análogos e para os ligantes livres.

TABELA 18 - VALORES DE DESLOCAMENTO QUÍMICO δ (PPM) DE ^1H PARA OS COMPLEXOS DA SÉRIE $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-s},\text{N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]\text{PF}_6$

$[\mathbf{6a}]\cdot\text{PF}_6$		$[\mathbf{6b}]\cdot\text{PF}_6$	
H	δ (ppm)	H	δ (ppm)
H1 – (1H)	8,7	H1 – (1H)	8,7
H2 – (3H)	7,3 - 7,8	H2 – (3H)	7,07-7,8
H3 – (2H)	4,3	H3 – (2H)	4,4
H4 – (2H)	7,1 e 4,9	H4 – (2H)	7,8 e 5,3
H5 – (4H)	5,2-5,7 3,8-3,9	H5 – (4H)	5,2-5,5
H6 – (4H)	3,3-3,5 2,8-3,1	H6 – (4H)	7,1-7,6
H7 – (3H)	2	H7 – (3H)	2,05
H8 – (1H)	2,6	H8 – (1H)	2,7
H9 – (6H)	1,1	H9 – (6H)	1,1

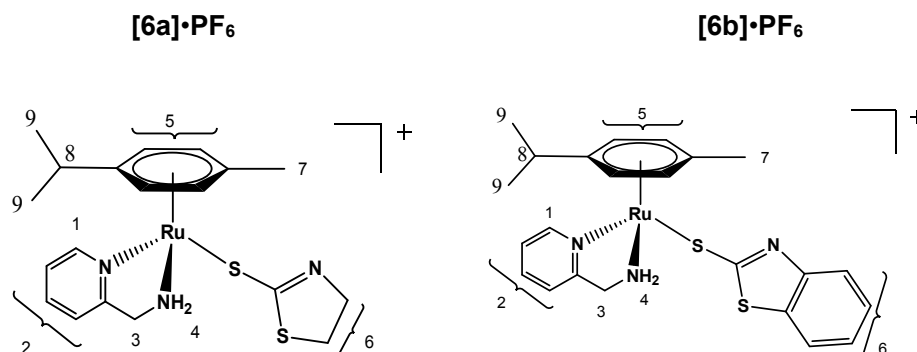


FIGURA 78 – ESTRUTURA DO COMPLEXO **[6a]·PF₆** (A ESQUERDA) E DO COMPLEXO **[6b]·PF₆** (A DIREITA).

Mitra e colaboradores¹³, sintetizaram o complexo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cymene})\text{Cl}_2(2\text{-mercaptobenzotiazolina})]$ (FIGURA 79 - **H1**). Assim, comparando o RMN de ^1H do complexo reportado com o complexo **[6b]·PF₆** (FIGURA 77), observa-se similaridade nos sinais dos hidrogênios referentes ao *p*-cimeno, porém em relação ao ligante 2-mercaptobenzotiazolina apresenta diferença. Os hidrogênios aromáticos encontram-se na região de 7,26 - 7,51 ppm, observou-se na região desblindada um simpleto em 12,85 ppm, referente a um hidrogênio ácido e conforme observado na estrutura e na rota sintética, o ligante não foi desprotonado, assim esse sinal refere-se ao N-H. Esse hidrogênio não foi observado para o complexo **[6b]·PF₆**, comprovando a coordenação na forma aniônica do ligante mcbtz nesse trabalho.

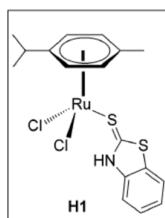


FIGURA 79– ESTRUTURA DO COMPLEXO $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cimeno})\text{Cl}_2(2\text{-mercaptobenzotiazolina})]$.
FONTE: MITRA E COLABORADORES¹³.

6.2.2 Voltametria Cíclica

Os complexos **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆** pertencentes a série $[\text{Ru}(\kappa\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{pf}_6$ foram avaliados em um ensaio preliminar quanto ao comportamento eletroquímico usando a técnica de voltametria cíclica. Os

complexos foram solubilizados em acetonitrila, com concentração da solução de 1×10^{-3} mol L $^{-1}$, foi utilizado uma célula eletroquímica convencional de três eletrodos: eletrodo de trabalho de carbono vítreo, contra-eletrodo de platina e como eletrodo de referência Ag/AgCl. Utilizou-se como eletrólito suporte para a manutenção da força iônica do meio, uma solução de perclorato de tetrabutilamônio (PTBA em CH $_3$ CN - 0,1 mol L $^{-1}$). Foi avaliada a velocidade de varredura 100 mV s $^{-1}$ e os potenciais foram dados em relação ao par Fc/Fc $^{+}$ com valor de $E_{1/2} = 0,59$ V.

Os voltamogramas para os complexos [6a]•PF $_6$ e [6b]•PF $_6$ estão apresentados nas FIGURA 80 E 81.

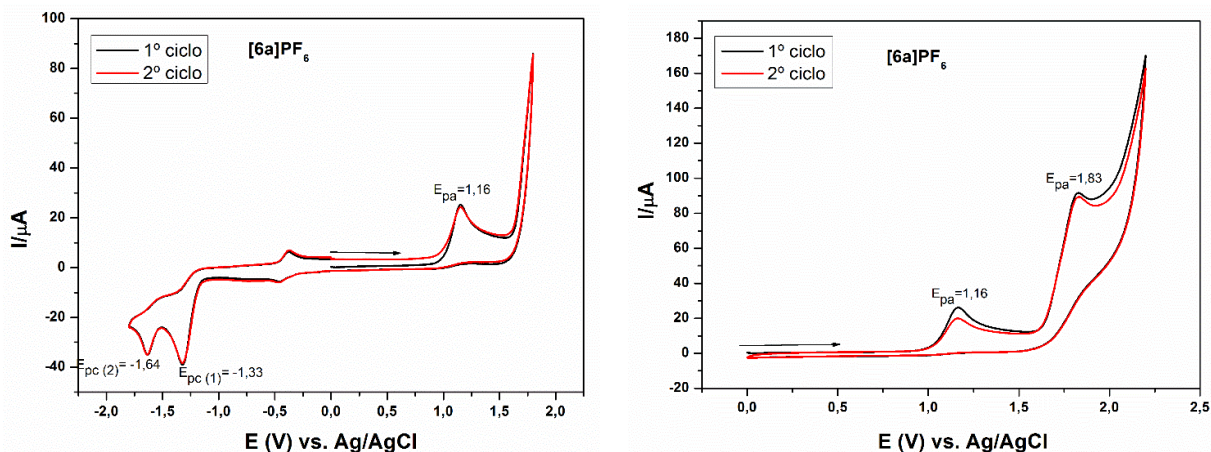


FIGURA 80 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DO COMPLEXO [6a]•PF $_6$, SENDO DEMONSTRADO O PRIMEIRO E O SEGUNDO CICLO DE VARREDURA EM 100 mV s $^{-1}$. A) JANELA ATÉ 1,8 V E B) JANELA ATÉ 2,2 V

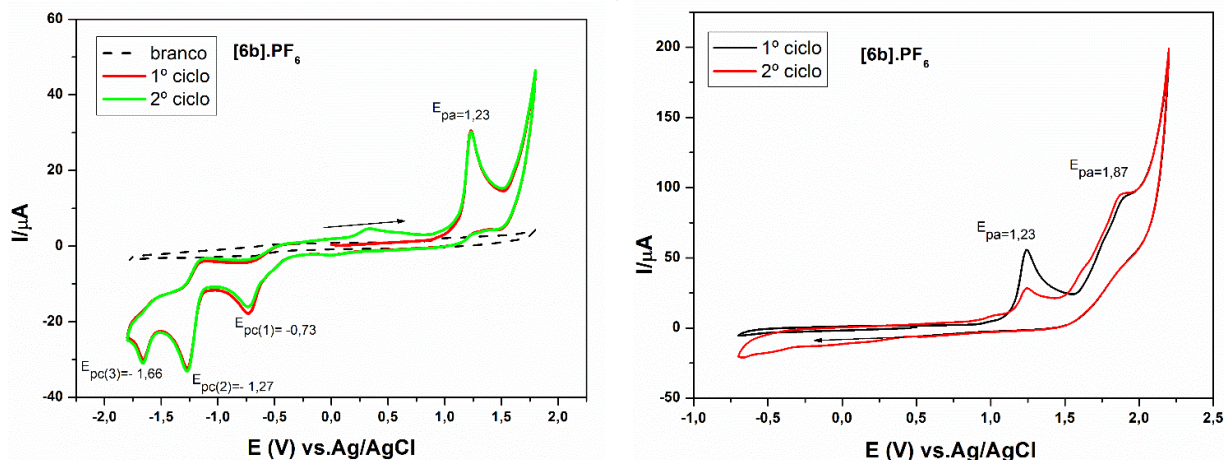


FIGURA 81 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DO COMPLEXO [6b]•PF $_6$, SENDO DEMONSTRADO O PRIMEIRO E O SEGUNDO CICLO DE VARREDURA EM 100 mV s $^{-1}$. A) JANELA ATÉ 1,8 V E B) JANELA ATÉ 2,2 V

De acordo com as Figuras 80 e 81, verifica-se comportamentos eletroquímicos similares para ambos complexos. Os processos são ditos como irreversíveis e monoeletrônicos uma vez que as áreas dos processos majoritários são similares à do ferroceno.

O complexo **[6a]•PF₆** apresentou dois potenciais anódico com E_{pa} em 1,16 V e E_{pa} em 1,83 V (Figura 80) e dois potenciais catódico, sendo $E_{pc1} = -1,33$ V e $E_{pc2} = -1,64$ V. A partir da segunda varredura, notou-se a presença de uma nova onda anódica dependente do primeiro processo de redução, tendo valor de $E_{pa} = -0,37$ V.

Para o complexo **[6b]•PF₆** foi observado valor de E_{pa} em 1,23 V e em $E_{pa} = 1,87$ V, e três potenciais catódicos, sendo $E_{pc1} = -0,73$ V, $E_{pc2} = -1,27$ V e $E_{pc2} = -1,66$ V. A FIGURA 82 mostra que existe um processo similar ao observado no complexo **[6a]•PF₆**, tendo valor de $E_{pa} = -0,34$ V, o qual mostra-se dependente do processo de redução em $-1,27$ V. Este mesmo voltamograma nos permite concluir que o E_{pc1} é dependente do processo de oxidação em 1,23, pois ao varrer somente a faixa negativa este processo não aparece.

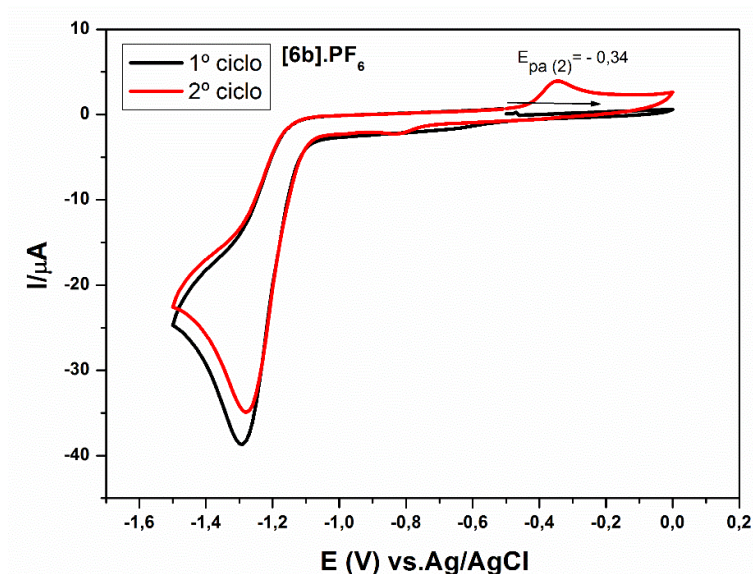


FIGURA 82 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DO COMPLEXO **[6b]•PF₆**, SENDO DEMONSTRADO O PRIMEIRO E O SEGUNDO CICLO, EM 100 mV S⁻¹.

A respeito do primeiro potencial de oxidação e redução dos complexos **[6a]•PF₆** e **[6b]•PF₆**, nota-se que os mesmos seguem uma tendência na

diminuição do E_{pa} e aumento no E_{pc} com relação a basicidade do ligante N-S. Sendo o ligante mctz ($pK_a=11$) mais básico do que o ligante mcbtz ($pK_a=6,98$), ocorre um aumento da densidade eletrônica sobre o centro metálico facilitando a oxidação primeiro para o complexo **[6a]•PF₆** ($E_{pa}=1,16$ V), enquanto que para o complexo **[6b]•PF₆** ($E_{pa}=1,23$ V) ocorre em potencial levemente maior.

Durante a voltametria do complexo **[6b]•PF₆** foi adicionado uma quantidade do ligante livre da 2-mercaptobenzotiazolina para verificar o efeito do mesmo (FIGURA 83). Após a adição do ligante foi observado um novo processo de oxidação ($E_{pa}= 1,07$ V) próximo ao primeiro processo anódico do complexo ($E_{pa}= 1,23$ V). Assim, observa-se que o ligante mcbtz apresenta processo de oxidação em potenciais distintos do complexo do **[6b]•PF₆**, sugerindo que o processo em 1,23 não refere-se a oxidação do ligante livre em si (que poderia ser formado a partir da dissociação em CH₃CN), mas sim a um processo de oxidação do complexo, que pode estar centrado no ligante (devido à proximidade entre os potenciais de oxidação entre os mesmos). Sendo assim, a partir dos experimentos preliminares, pode-se sugerir que o primeiro pico anódico em cada um dos voltamogramas referem-se as espécies $[Ru]^+ \rightarrow [Ru]^{2+}$.

O comportamento eletroquímico dos complexos **[6a]•PF₆** e **[6b]•PF₆** serão ainda estudados para atribuição de todos os processos eletroquímicos e reações acopladas.

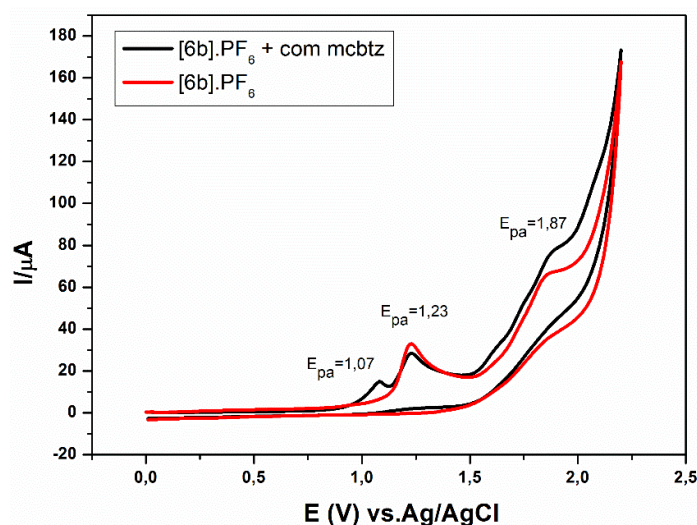


FIGURA 83 – VOLTAMOGRAMA CÍCLICO DO COMPLEXO **[6b]•PF₆** COM ADIÇÃO DO LIGANTE mcbtz, EM 100 mV s⁻¹

6.2.3 Difração de raios X

Os monocristais dos complexos $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mctz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ (**[6a]·PF₆**) e $[\text{Ru}(\kappa^1\text{-S-mcbtz})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ (**[6b]·PF₆**) foram obtidos por evaporação lenta de clorofórmio deuterado (amostra presente no tubo de RMN) e $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH}$, respectivamente. O complexo **[6b]·PF₆** cristalizou em um sistema cristalino Monoclínico, $P_{21/n}$, com os seguintes parâmetros de cela: $a=12,696$ (Å), $b=16,347$ Å e $c=13,068$ Å, β (°) 106,8000(10), $V= 4710,9(3)$ Å³. O número de moléculas por célula unitária (Z) é igual a 4.

O complexo **[6a]·PF₆** possui unidade assimétrica composta por duas moléculas independentes em um sistema cristalino Monoclínico, $P_{21/n}$, com os seguintes parâmetros de cela: $a= 21,5111(10)$ (Å), $b= 15,2276(6)$ Å e $c= 15,0230(5)$ Å, β (°) 106,8000(10), $V= 2572,1$ Å³. O número de moléculas por célula unitária (Z) é igual a 4.

As estruturas foram confirmadas pela análise de difração de raios X e corroboram as caracterizações espectroscópicas realizadas em solução e estado sólido. Os dados cristalográficos e de refinamento são apresentados resumidamente nas TABELAS 19 e 20, sendo que as geometrias dos complexos catiônicos estão ilustradas por seus ORTEP nas FIGURAS 84 e 85.

TABELA 19 - DADOS CRISTALOGRAFICOS DE REFINAMENTO DOS COMPLEXOS **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**

Parâmetro	[6a]·PF₆	[6b]·PF₆
Fórmula Molecular	C ₃₈ H ₅₂ F ₁₂ N ₆ P ₂ Ru ₂ S ₄	C ₂₃ H ₂₆ F ₆ N ₃ P Ru S ₂
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P_{21/c}$	$P_{21/n}$
Dimensão da cela		
a (Å)	21.5111(10)	12.696
b (Å)	15.2276(6)	16.347
c (Å)	15.0230(5)	13.068
α (°)	90	90
β (°)	106.8000(10)	108.48
γ (°)	90	90
Z	4	4
W R2	0.0921	0.0216

CAPÍTULO 6 – COMPLEXOS DE RUTÊNIO-ARENO

Fator R	R1 = 0.0450	R1=0.0601
F(000)	2448	1320

TABELA 20 – PRINCIPAIS DISTÂNCIAS DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) PARA OS COMPLEXOS [6a]•PF₆ E [6b]•PF₆.

Distância de ligação (Å)			
[6a]•PF ₆		[6b]•PF ₆	
Ru-N(2)	2,121(3)	Ru-N(2)	2,1264(12)
Ru-N(3)	2,088(3)	Ru-N(3)	2,0890(13)
Ru-S(1)	2,3982(9)	Ru-S(1)	2,3960(4)
Ru-C(1)	2,208(3)	Ru-C(1)	2,2138(4)
Ru-C(2)	2,198(3)	Ru-C(2)	2,2038(4)
Ru-C(3)	2,202(3)	Ru-C(3)	2,1973(13)
Ru-C(4)	2,226(4)	Ru-C(4)	2,2189(16)
Ru-C(5)	2,197(3)	Ru-C(5)	2,2005(15)
Ru-C(6)	2,194(3)	Ru-C(6)	2,1944(15)
C(11)-N(1)	1,273(4)	C(11)-N(1)	1.304(2)
C(11)-S(1)	1,736(4)	C(11)-S(1)	1.7250(16)
C(11)-S(2)	1,788(3)	C(11)-S(2)	1.7679(15)
C(12)-N(1)	1,469(5)	C(13)-N(1)	1.3928(19)
Principais ângulos de ligação (°)			
[6a]•PF ₆		[6b]•PF ₆	
C(2)-C(1)-Ru	70,93(18)	C(2)-C(1)-Ru	71,05(8)
C(3)-C(2)-Ru	71,13(18)	C(3)-C(2)-Ru	70,79(8)
C(2)-C(3)-Ru	70,81(19)	C(2)-C(3)-Ru	71,29(8)
C(3)-C(4)-Ru	70,6(2)	C(3)-C(4)-Ru	70,62(9)
C(4)-C(5)-Ru	72,01(19)	C(4)-C(5)-Ru	71,74(9)
C(5)-C(6)-Ru	71,59(19)	C(5)-C(6)-Ru	71,62(9)
C(11)-S(1)-Ru	113,65(12)	C(11)-S(1)-Ru	114,47(5)
N(3)-Ru-N(2)	76.68(11)	N(3)-Ru-N(2)	76.37(5)

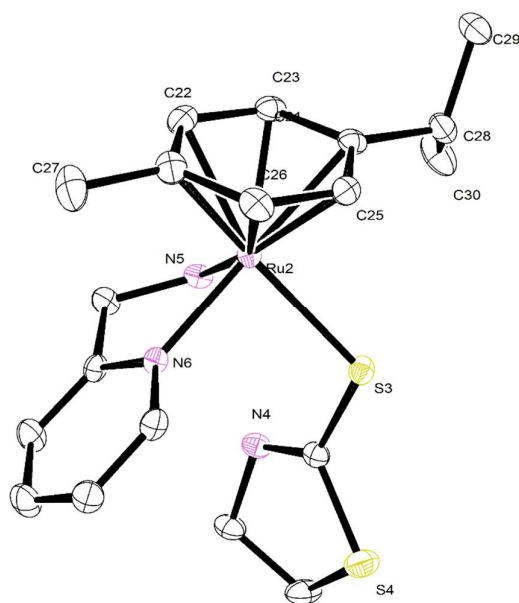


FIGURA 84 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO **[6a]·PF₆** (ELIPSOIDES COM 30 % DE PROBABILIDADE). OS HIDROGÊNIOS FORAM OMITIDOS PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO

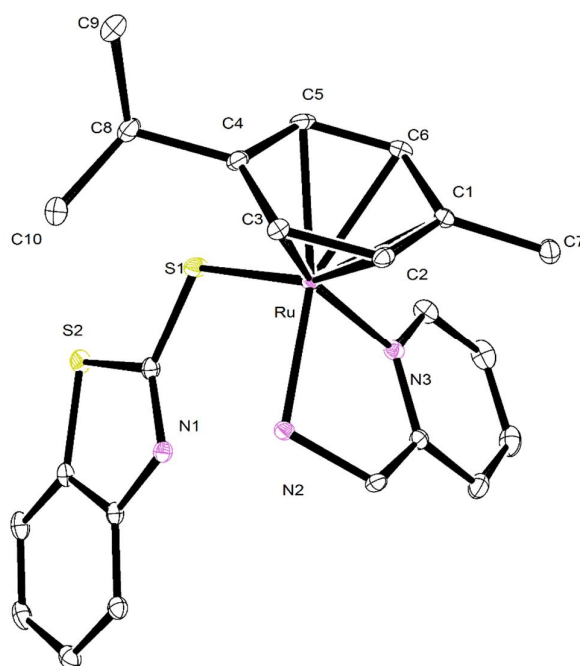


FIGURA 85 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO **[6b]·PF₆** (ELIPSOIDES COM 30% DE PROBABILIDADE). OS HIDROGÊNIOS FORAM OMITIDOS PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO

A partir das estruturas propostas foi possível definir a posição dos ligantes coordenados ao íon metálico. A geometria e a posição dos ligantes foi similar para ambos complexos, sendo que a diferença é o ligante N-S. O complexo **[6a]•PF₆** apresenta o átomo metálico Ru coordenado ao ligante 2-aminometil piridina pelo átomo de nitrogênio do anel N-piridínico (N3) e pelo átomo de nitrogênio amínico (N2); também o ligante η^6 -*p*-cimeno e o ligante mctz⁻, o qual está coordenado na forma monodentada ao rutênio, via átomo de enxofre (FIGURA 82). O complexo **[6a]•PF₆** apresenta a mesma posição dos átomos em torno do centro metálico, contudo o ligante N-S é a 2-mercaptotiazolina, conforme FIGURA 83. Em relação a geometria dos complexos, observa-se o anel aromático do ligante η^6 -*p*-cimeno ocupa três sítios de coordenação do rutênio (haptcidade η^6), dessa forma, a geometria pode ser definida como octaédrica ou “piano stool”.

O ligante ampy forma um anel quelato de cinco membros com o centro metálico de rutênio. Para ambos complexos foi observado que o comprimento de ligação Ru-N_{amínico} é mais longo do que a ligação Ru-N_{piridínico}, com valores de Ru-N(2)= 2,121(3) e Ru-N(3)=2,088 (3) Å para o complexo **[6a]•PF₆** e de Ru-N(2)= 2,1264(12) e Ru-N(3)=2,0890(13) Å para o complexo **[6b]•PF₆**. Essa diferença pode ser sugerida pelo maior caráter receptor π do N-piridínico quando comparado ao N-amínico.

A distância de ligação Ru-S1 para os dois complexos é 2,3982 Å **[6a]•PF₆** e 2,3960 Å **[6b]•PF₆** e está dentro do esperado para este tipo de ligação e similar a complexos encontrados na literatura¹³. Como exemplo, o complexo [Ru(η^6 -cimeno)Cl₂(2-mercaptobenzotiazolina)], que apresentou a distância de ligação em 2,4077(9) Å.

Os valores de distância de ligação Ru-C de ambos complexos são similares, o que pode ser atribuído a planaridade do anel η^6 -*p*-cimeno. Similarmente, Pastuszko e colaboradores¹⁸ encontraram valores de 2,160 - 2,203 Å para o complexo [(η^6 -*p*-cimeno)Ru(7-amino-3H-benzofurano-1-k1-N)Cl₂], corroborando com os dados obtidos nesse trabalho.

O comprimento de ligação C-S (tiol) obtido para o complexo **[6a]•PF₆** (1,736(4) Å) e para o complexo **[6b]•PF₆** (1,725 (16) Å) apresentaram-se mais longos do que o valor esperado para a dupla ligação C=S (1,62 Å), contudo mais

curto do que a ligação simples C-S (1,81 Å). Os comprimentos de ligação C-S (tiol) observado para os complexos são similares ao valor médio do comprimento de ligação dupla ou simples (1,71 Å), indicando uma ordem de ligação de 1,5. Por outro lado, o comprimento de ligação do C11-N1 para o complexo **[6a]•PF₆** foi de 1,273 (4) Å e para o complexo **[6b]•PF₆** foi de 1,304 (2) Å, esses valores são próximos do esperado para a dupla ligação C=N (1,29 Å) ²¹.

Cabe destacar que as distâncias C-S e C=N apresentam-se similares e conservadas, independentemente se os ligantes N-S encontram-se mono ou bidentados ao centro metálico, conforme verificado nos Capítulos 4 e 5 desse trabalho.

Em relação a formação do anel quelato por meio dos átomos de nitrogênios do ligante ampy, observou-se que o ângulo de ligação N(3)-Ru-N(2) para o complexo **[6a]•PF₆** foi de 76.68°(11) e para o complexo **[6b]•PF₆** foi de 76.37°(5). Quando comparado a complexos contendo ligantes N,N, como o complexo $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Ru}(\text{ampi})\text{Cl}]\text{Cl}$ (em que ampi=2-aminometil-piperidina)²⁰, o mesmo apresenta ângulo de 79,47°(11), sendo maior do que os valores obtidos para os complexos apresentados nesse trabalho.

Os complexos **[6a]•PF₆** e **[6b]•PF₆** apresentaram ligações de Hidrogênio intramoleculares entre do tipo, N---H---N, entre o N-H do ligante ampy com o --N1 do ligante N-S, o comprimento dessa ligação foi de 2,815 Å para o complexo **[6a]•PF₆** e 2,819 Å para o complexo **[6a]•PF₆**, conforme a FIGURA 86. Essa interação pode ser considerada forte de acordo com valores reportados na literatura¹³.

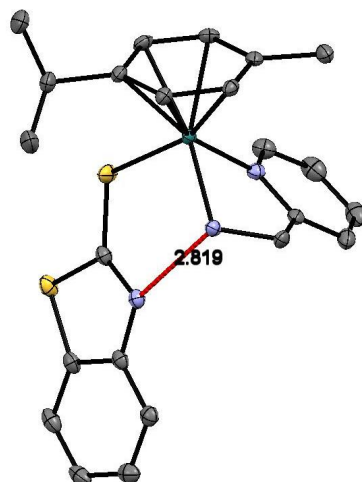


FIGURA 86 – REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO **[6b]·PF₆** MOSTRANDO A LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO. OS HIDROGÊNIOS FORAM OMITIDOS PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO.

REFERÊNCIAS

1. Aman, F.; Hanif, M.; Siddiqui, W.; Ashraf, A.; K. Filak, L.; Reynisson, J.; Söhnel, T.; M. F. Jamieson, S.; Hartinger, C., *Anticancer Ruthenium(η^6 -p-cymene) Complexes of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Derivatives*. 2014; Vol. 33.
2. Bennett, M. A.; Matheson, T. W., A simple preparation of bis-arene-ruthenium cationic complexes, including those containing different arenes. *Journal of Organometallic Chemistry* **1979**, 175 (1), 87-93.
3. Moon, S.; Hanif, M.; Kubanik, M.; Holtkamp, H.; Söhnel, T.; Jamieson, S. M.; Hartinger, C. G., Organoruthenium and Osmium Anticancer Complexes Bearing a Maleimide Functional Group: Reactivity to Cysteine, Stability, and Cytotoxicity. *ChemPlusChem* **2015**, 80 (1), 231-236.
4. Ang, W. H.; Casini, A.; Sava, G.; Dyson, P. J., Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, 696 (5), 989-998.
5. Smith, G. S.; Therrien, B., Targeted and multifunctional arene ruthenium chemotherapeutics. *Dalton Transactions* **2011**, 40 (41), 10793-10800.
6. Bergamo, A.; Gaiddon, C.; Schellens, J. H. M.; Beijnen, J. H.; Sava, G., Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2012**, 106 (1), 90-99.
7. Ndagi, U.; Mhlongo, N.; E Soliman, M., *Metal complexes in cancer therapy – An update from drug design perspective*. 2017; Vol. Volume11, p 599-616.
8. Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G.; Zoroddu, M. A., Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 284, 329-350.
9. Scolaro, C.; Hartinger, C. G.; Allardyce, C. S.; Keppler, B. K.; Dyson, P. J., Hydrolysis study of the bifunctional antitumour compound RAPTA-C, [Ru(η^6 -p-cymene)Cl₂(pta)]. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2008**, 102 (9), 1743-1748.
10. (a) Hartinger, C. G.; Dyson, P. J., Bioorganometallic chemistry-from teaching paradigms to medicinal applications. *Chemical Society Reviews* **2009**, 38 (2), 391-401; (b) Nazarov, A. A.; Risse, J.; Ang, W. H.; Schmitt, F.; Zava, O.; Ruggi, A.; Groessl, M.; Scopelitti, R.; Juillerat-Jeanneret, L.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. J., Anthracene-Tethered Ruthenium(II) Arene Complexes as Tools To Visualize the Cellular Localization of Putative Organometallic Anticancer Compounds. *Inorg. Chem.* **2012**, 51 (6), 3633-3639.
11. Guerriero, A.; Oberhauser, W.; Riedel, T.; Peruzzini, M.; Dyson, P. J.; Gonsalvi, L., New Class of Half-Sandwich Ruthenium(II) Arene Complexes Bearing the Water-Soluble CAP Ligand as an in Vitro Anticancer Agent. *Inorganic Chemistry* **2017**, 56 (10), 5514-5518.
12. Zhang, C. X.; Lippard, S. J., New metal complexes as potential therapeutics. *Current Opinion in Chemical Biology* **2003**, 7 (4), 481-489.
13. Mitra, R.; Das, S.; Shinde, S. V.; Sinha, S.; Somasundaram, K.; Samuelson, A. G., Anticancer Activity of Hydrogen-Bond-Stabilized Half-Sandwich RuII Complexes with Heterocycles. *Chemistry – A European Journal* **2012**, 18 (39), 12278-12291.
14. Nitiss, J. L., Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nature reviews. Cancer* **2009**, 9 (5), 338-350.

15. Geary, W. J., The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **1971**, 7 (1), 81-122.
16. HANSEN, P. W. J., P. W., Vibrational studies on bis-terpyridineruthenium(II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1994**, v. 50, n. 1, (), p. 169-183.
17. Pettinari, R.; Pettinari, C.; Marchetti, F.; Clavel, C. M.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J., Cytotoxicity of Ruthenium–Arene Complexes Containing β -Ketoamine Ligands. *Organometallics* **2013**, 32 (1), 309-316.
18. Pastuszko, A.; Niewinna, K.; Czyz, M.; Jóźwiak, A.; Małecka, M.; Budzisz, E., Synthesis, X-ray structure, electrochemical properties and cytotoxic effects of new arene ruthenium(II) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2013**, 745–746, 64-70.
19. Singh, S.; Bhattacharya, S., Studies of structural diversity due to inter-/intra-molecular hydrogen bonding and photoluminescent properties in thiocarboxylate Cu(i) and Ag(i) complexes. *RSC Advances* **2014**, 4 (90), 49491-49500.
20. Türkmen, H.; Kani, İ.; Çetinkaya, B., Transfer Hydrogenation of Aryl Ketones with Half-Sandwich Rull Complexes That Contain Chelating Diamines. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, 2012 (28), 4494-4499.
21. Pauling, L., The Nature of the Chemical Bond (3rd ed.) Cornell University Press, New York. **1960**.

CAPÍTULO 7-

COMPLEXOS METÁLICOS

NA ATIVIDADE

ANTIBACTERIANA

7 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

7.1 BACTERIOLOGIA

A bacteriologia, o estudo das bactérias, teve início com as primeiras observações dos raspados de dentes, material da chuva e até mesmo das próprias fezes de Anton Van Leeuwenhoek. Entre 1673 e 1723, o cientista que fabricou lentes de aumento de mais de 400 microscópios, escreveu uma série de cartas para a Sociedade Real de Londres descrevendo certos “animálculos”, que ele observou através de seu microscópio simples de lente única, essa descrição foi identificada como representações de bactérias e protozoários¹.

Muitos bacteriologistas pesquisam os papéis das bactérias em alimentos e no ambiente¹. Novas bactérias patogênicas ainda são descobertas regularmente. Porém, esses micro-organismos também exercem papel essencial na manutenção do equilíbrio dos organismos vivos e dos elementos químicos no nosso ambiente^{2,3}.

As bactérias são organismos unicelulares, pertencem ao Reino Monera e podem apresentar formas esféricas (cocos), cilíndricas ou bacilos e de espiral². As células das bactérias são chamadas de procariotos³. As principais características que diferenciam os procariotos (do termo grego significando pré-núcleo) dos eucariotos (do termo grego significando núcleo verdadeiro) são as seguintes¹:

- O DNA não está envolvido por uma membrana, e o mesmo é um cromossomo de arranjo circular.
- O DNA não está associado com histonas.
- Não-possuem organelas revestidas por membrana.
- Suas paredes celulares quase sempre contêm o polissacarídeo complexo peptideoglicano.
- Normalmente se dividem por fissão binária. Durante esse processo, o DNA é duplicado e a célula se divide em duas.

De forma geral as bactérias são classificadas em dois grandes grupos: bactérias Gram-negativas ou Gram-positivas. Essa diferenciação foi criada pelo bacteriologista Hans Christian Gram, em 1884³.

Resumidamente, o método permite diferenciar bactérias com diferentes estruturas de parede celular a partir das colorações que estas adquirem após tratamento com agentes químicos específicos. Assim, quando se examina ao microscópico um esfregaço bacteriano corado por esse método de diferenciação, observa-se que as bactérias gram-positivas após o tratamento apresentam cor roxa e as Gram-negativas, de cor avermelhada³⁻⁴.

Esses dois grupos de bactérias apresentam algumas distinções, por exemplo, na composição química, estrutura, permeabilidade da parede celular, entre outros fatores. É importante ter o conhecimento dessas diferenças, pois quando uma droga é estudada muitos fatores mecânicos são influenciados dependendo do grupo da bactéria⁵.

Basicamente, as bactérias Gram-positivas possuem a parede celular com muitas camadas de peptidoglicana, formando uma estrutura rígida e espessa, representado na FIGURA 87. Ainda, essa parede contém ácidos teicoicos (ácido lipoteicoico e ácido teicoico) e fosfatos. Devido a carga negativa, esses ácidos podem se ligar e regular o movimento de cátions para dentro e para fora da célula¹.

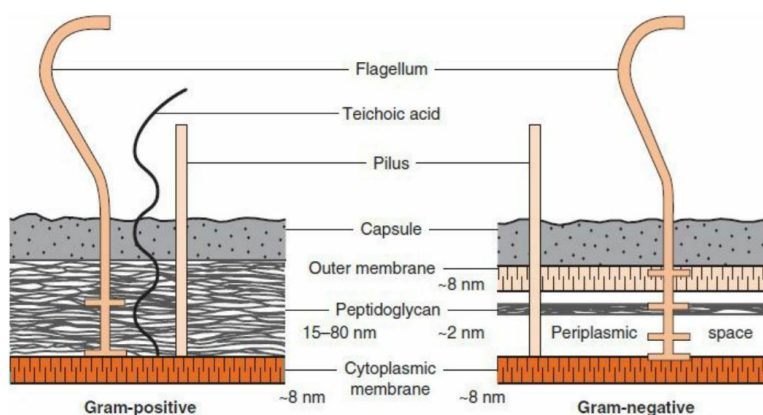


FIGURA 87 - REPRESENTAÇÃO DE UMA BACTÉRIA GRAM-POSITIVA (ESQUERDA) E DE UMA GRAM-NEGATIVA (DIREITA). OBSERVA-SE QUE AS BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS POSSUEM O PEPTIDOGLICANO MUITO MAIS ESPESSO DO QUE EM BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS. ALÉM DISSO, APENAS AS GRAM-NEGATIVAS APRESENTAM UMA MEMBRANA EXTERNA⁶.

As bactérias Gram-negativas possuem uma estrutura mais complexa, com poucas camadas de peptidoglicana e uma membrana externa, consistindo em lipopolissacarídeos (LPS), lipoproteína (lipídeos covalentemente ligados a

proteínas) e fosfolipídios. Situado entre a camada da membrana e a membrana citoplasmática, encontra-se o espaço periplasmático, que, em algumas espécies, corresponde ao local das enzimas denominadas β -lactamases, as quais degradam penicilina e outros fármacos β -lactâmicos¹⁻⁴.

A respeito de fatores de ataque ou agressão, as células Gram-positivas e Gram-negativas caracterizam-se por graus diferentes de virulência. As bactérias Gram-negativas são constituídas por uma endotoxina, o LPS, que lhes confere a propriedade de patogenicidade (capacidade do agente invasor em causar doença com suas manifestações clínicas entre os hospedeiros suscetíveis), enquanto nas bactérias Gram-positivas a exotoxina, composta pelo ácido lipoteicoico, que tem como característica principal a aderência²⁻⁷.

7.1.1 Crescimento Microbiano

Os micro-organismos quando crescem aumentam em número e vão se acumulando na forma de colônias (grupos de células que são visualizadas sem auxílio de microscópio), formando centenas ou milhares de células².

As bactérias se reproduzem por fissão binária, o crescimento é dado exponencialmente¹. O tempo de duplicação das bactérias varia conforme a espécie, por exemplo, a *Escherichia coli* é de aproximadamente 20 minutos, já a *Mycobacterium tuberculosis* é maior 18 horas. Se um número de bactérias for inoculado em um meio nutriente líquido, o ciclo de crescimento apresenta quatro fases principais, as fases características de uma curva de padrão de crescimento são: fase lag (1), fase log (2), fase estacionária (3) e fase de morte celular (4)¹⁻⁶.

A fase lag ocorre intensa atividade metabólica, contudo não ocorre divisão. A fase log é a fase rápida de divisão celular. Por exemplo, fármacos β -lactâmicos, como a penicilina, agem durante essa fase. A fase estacionária ocorre quando a depleção de nutrientes ou os produtos tóxicos causam diminuição no crescimento até que ocorre um equilíbrio entre o número de células novas e células mortas. A fase de morte é caracterizada por um declínio no número de bactérias viáveis².

Um dos métodos utilizados para a mensuração de populações bacterianas é a contagem em placas (FIGURA 88) e foi o método utilizado neste

trabalho no experimento TIME-KILL (Seção 7.3.4). As contagens em placas são frequentemente reportadas como unidades formadoras de colônias (UFC) e mede o número de células viáveis ¹.

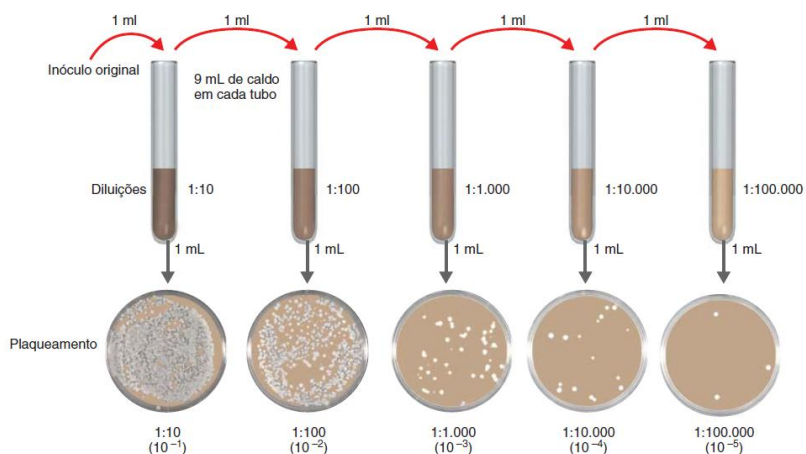


FIGURA 88 - DILUIÇÕES SERIADAS E CONTAGENS EM PLACAS. NAS DILUIÇÕES SERIADAS, O INÓCULO ORIGINAL É DILUÍDO EM UMA SÉRIE DE TUBOS DE DILUIÇÕES. EM SEGUIDA, AMOSTRAS DE TODAS AS DILUIÇÕES SÃO UTILIZADAS PARA INOCULAR PLACAS DE PETRI, NAS QUAIS AS COLÔNIAS CRESCEM E PODEM SER CONTADAS.

FONTE: TORTORA, G, 2016. ¹

7.2 A ERA PÓS-ANTIBIÓTICOS – O USO DE METAIS E COMPLEXOS METÁLICOS NA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

O surgimento da quimioterapia moderna foi conferida ao alemão Paul Ehrlich, no início do século XX. Paul Ehrlich tentava corar bactérias sem corar os tecidos circundantes, ele acreditava que encontraria a famosa "bala mágica" (*magic bullet*), um composto que destruiria os patógenos de forma seletiva, sem causar males ao hospedeiro⁸, sendo o propósito da quimioterapia até hoje ². Ehrlich foi o fundador da quimioterapia e introduziu as primeiras ideias sobre relação estrutura-atividade e o conceito de índice terapêutico⁹.

Em 1910, Ehrlich sintetizou o primeiro composto químico a partir de um semimetal, o arsênio, o qual foi denominado comercialmente de Salvarsan® e que apresenta uma estrutura cíclica e ainda não bem definida, conforme pode ser observado na FIGURA 89. O nome Salvarsan (*Salvation* do inglês), tem como significado salvar, pois acreditava-se que o composto seria a salvação para as pessoas portadoras de sífilis, doença sexualmente transmissível causada

pela bactéria *Treponema pallidum*^{2,7}. O Salvarsan teve contribuição significativa para o avanço dos estudos na medicina, porém, devido a sua elevada toxicidade foi banido¹⁰.

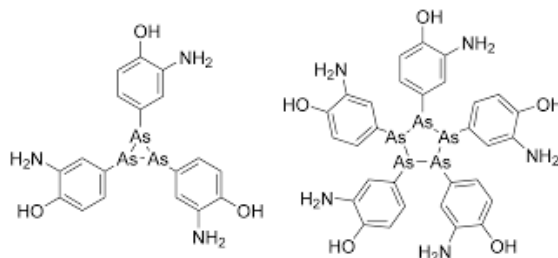
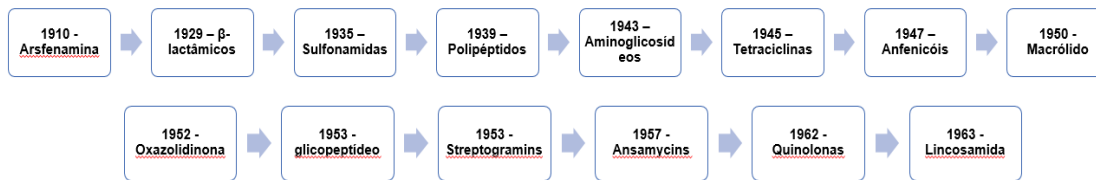


FIGURA 89 – POSSÍVEIS ESTRUTURAS CÍCLICAS DO SALVARSAN®.
FONTE: PATRA E COLABORADORES¹⁰.

Em 1928, o médico escocês Alexander Fleming descobriu acidentalmente que o fungo *Penicillium chrysogenum* inibia o crescimento de bactérias *Staphylococcus aureus*. O medicamento foi chamado de penicilina, e é o primeiro antibiótico a ser produzido de forma biossintética, e foi isolado pela primeira vez em 1942 por Ernst Chain, em Oxford na Inglaterra¹¹. Reações inibitórias semelhantes entre colônias em meio solido são comumente observadas na microbiologia e o mecanismo de inibição é chamado *antibiose*, dessa palavra surgiu o termo antibiótico, uma substância produzida por um micro-organismo que, em pequenas quantidades, pode inibir outros micro-organismos².

Em 1932, um composto denominado Vermelho de Prontosil (corante contendo sulfanilamida) mostrou-se capaz de conter infecções estreptocócicas em camundongos. Durante a Segunda Guerra Mundial os aliados fizeram intenso uso do Prontosil.

Todas as principais classes de antimicrobianos foram descobertas durante a idade dourada do antibiótico, que chegou ao fim há mais de 50 anos, representado no fluxograma 1. Desde então, as principais ações no desenvolvimento de medicamentos para este fim foram focados, em grande parte, em extensas modificações de drogas naturais existentes e em síntese química, quando rentável¹².



FLUXOGRAMA 1 - ORDEM CRONOLÓGICA DAS DESCOBERTAS DAS PRINCIPAIS CLASSES DE AGENTES ANTIMICROBIANOS¹².

Além disso, muitos antibióticos foram descobertos, porém são poucos os que possuem valor médico ou comercial significativo². Isso pode ser justificado devido ao desenvolvimento de resistência dos micro-organismos à ação dos antibióticos, o que tornou essa classe de drogas com espectro de utilização reduzido¹⁰. A resistência antibiótica ou resistência antimicrobiana é a capacidade de um micro-organismo de resistir aos efeitos da medicação anteriormente utilizada para tratá-los, como antibióticos¹².

Segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2014, o mundo está enfrentando a era pós-antibióticos, onde infecções comuns poderão matar novamente. O relatório reforça que a resistência aos antibióticos é um problema global à saúde pública e que novos compostos devem ser constantemente buscados. Também, nesse relatório, foi apresentado a ordem cronológica detalhada da descoberta de drogas antimicrobianas (FIGURA 90)¹³ e a falta do surgimento de novos medicamentos nos dias de hoje.

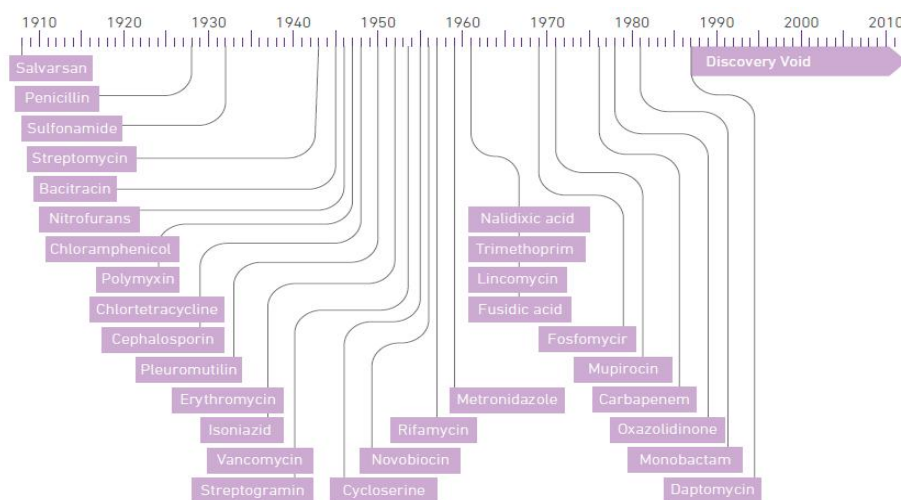


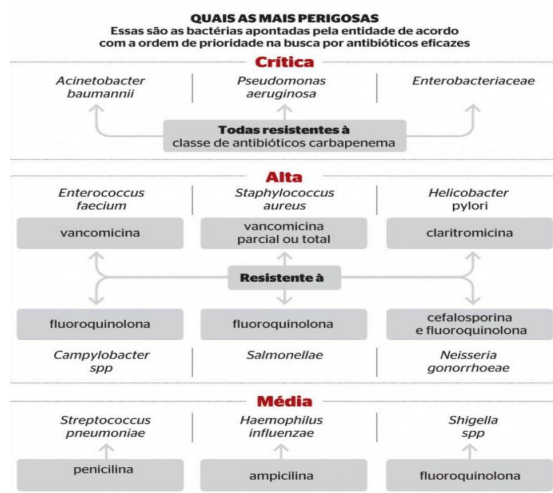
FIGURA 90 - ORDEM CRONOLÓGICA DE DESCOBRIMENTO DE DISTINTAS DROGAS ANTIBACTERIANAS¹³.

FONTE: OMS, 2014.

Dados estatísticos mostram que a taxa de mortalidade por infecções microbianas resistentes é de pelo menos 50 mil por ano em toda a Europa e nos Estados Unidos, e ainda há centenas de milhares de pessoas morrendo em outras regiões do mundo. Estima-se que o número de mortes devido à resistência aos antibióticos atingirá 10 milhões até o ano 2050, superando a taxa de mortalidade, por exemplo, do câncer¹².

Em fevereiro de 2017, a OMS divulgou uma lista de doze microrganismos super-resistentes a medicamentos (QUADRO 1) e convocou governos, cientistas e indústrias a agirem com urgência na busca de novos recursos para combater essas bactérias, esse é o segundo comunicado em menos de cinco meses¹⁴.

QUADRO 1 – ORDEM DE PRIORIDADE NA BUSCA DE MEDICAMENTOS CONTRA AS BACTÉRIAS RESISTENTES.



FONTE: REVISTA VEJA, 2017.

Mas como as bactérias adquirem resistência aos antibióticos? Segundo estudos apontados por Kim Lewis e Yue Shan, as bactérias usam duas estratégias para evitar a morte por antibióticos: resistência e tolerância (FIGURA 91)¹⁵. Os mecanismos de resistência, como a destruição de uma droga ou modificação do seu alvo, permitem que as bactérias cresçam na presença de antibióticos¹⁶.

A tolerância é uma propriedade de células bacterianas “adormecidas”, não crescentes, nas quais os alvos antibióticos são inativos, permitindo que as bactérias sobrevivam. Os dois fenômenos são mecanicamente distintos e não estão relacionados¹⁶.

As bactérias adquirem resistência através de mutações ou adquirindo DNA externo. Todos os mecanismos de resistência, em última análise, impedem o antibiótico de se ligar ao seu alvo. Além disso, as bactérias podem produzir subpopulações de células dormentes que são tolerantes à morte por antibióticos existentes. Os muitos mecanismos de formação de persistência incluem uma queda no trifosfato de adenosina (ATP) e a ativação de toxinas que faz parar os processos celulares essenciais¹⁵.

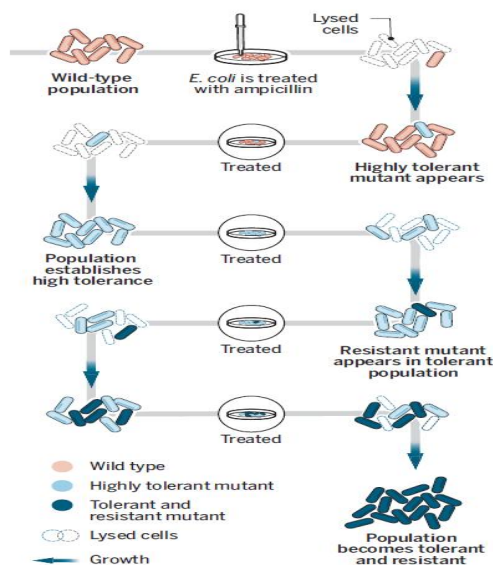


FIGURA 91 - UMA POPULAÇÃO DE *E. COLI* QUE É REPETIDAMENTE TRATADA COM UM ANTIBIÓTICO DA CLASSE DA AMPICILINA, ADQUIRE RESISTÊNCIA PRIMEIRO POR MUTAÇÃO E SÃO TOLERANTES, EM SEGUIDA PELA EVOLUÇÃO DA MUTAÇÃO OS QUAIS SÃO TOLERANTES E RESISTENTES AO ANTIBIÓTICO ¹⁵.

FONTES: LEWIS

Os mecanismos clássicos de resistência incluem influxo de drogas ou efluxo excessivo, inativação de drogas ou falta de ativação, alterações nos níveis de expressão do alvo do fármaco ou sua modificação e falta de indução de morte celular devido a apoptose disfuncional¹⁷.

Os avanços recentes na química bioinorgânica vêm demonstrando que o desenvolvimento de compostos antimicrobianos à base de metais apresentam um grande potencial e podem ser uma alternativa contra cepas resistentes aos medicamentos convencionais. Além disso, medicamentos a base de metais sempre desempenharam um papel importante na química medicinal¹⁷.

O desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos é possibilitado pela diversidade dos compostos de coordenação, pois a síntese com diferentes centros metálicos e diversos ligantes gera uma nova perspectiva nessa área. A alta variabilidade estereoquímica permite a criação de numerosos compostos que são estruturalmente diferentes, mas importantes nas interações dos sistemas biológicos. Além disso, os complexos metálicos também podem ser carregados positivamente, e dessa forma, utilizar a força eletrostática para facilitar a ligação com componentes celulares e moléculas carregadas negativamente (por exemplo, parede celular, DNA, RNA, fosfolípidos e algumas regiões das proteínas). Dessa maneira, complexos metálicos abrem caminhos adicionais para combater infecções microbianas¹⁷.

Comparado à resistência bacteriana a antibióticos, que são compostos orgânicos, compostos químicos inorgânicos sintéticos têm ganhado destaque na área médica. Um medicamento já em uso a longo tempo é a sulfadiazina de prata (FIGURA 92), como um potente antibacteriano durante o tratamento de queimaduras¹⁸. Esse foi o primeiro medicamento que envolveu mecanismos de ação antibacteriana a partir de um metal de transição, sendo que o mesmo é usado até hoje^{18a}.

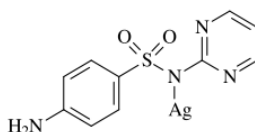


FIGURA 92 - ESTRUTURA DA SULFADIAZINA DE PRATA.
FONTE: SILVER E COLABORADORES^{18B}.

Atualmente, destacam-se os compostos de bismuto, que são intensamente utilizados no tratamento contra a bactéria gram-negativa *Helicobacter pylori*, causadora de úlceras pépticas. Essa bactéria ocasiona uma das infecções mais comuns em humanos, afetando cerca de 80% da população em países subdesenvolvidos. Comercialmente os compostos de bismuto são conhecidos como: De-nol[®], Pepto-Bismol[®], Pylorid[®]¹⁹.

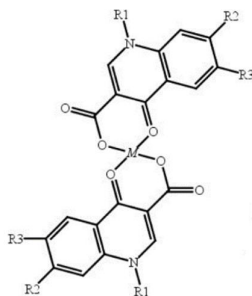
Nos últimos anos, diversos trabalhos vêm reportando o uso de antibióticos como ligantes que são coordenados a diferentes centros metálicos, como uma estratégia no desenvolvimento de novos antimicrobianos. Os complexos

metálicos formados a partir dessa reação, na maioria dos casos, tem se mostrado muito mais ativos do que a droga livre, principalmente contra cepas resistentes, além de apresentar maior propriedade terapêutica melhorando a eficiência do mecanismo de ação²⁰.

Uma revisão recentemente publicada na revista *Coordination Chemistry Reviews* traz a abordagem citada anteriormente, revelando os três objetivos principais dessa coordenação: i) criar um mecanismo reverso de resistência microbiana; ii) apoiar o desenvolvimento de novos medicamentos com um mecanismo de ação desconhecido para as bactérias patogênicas; iii) e a redução da toxicidade do íon metálico na formação do complexo de coordenação¹⁷.

Um exemplo de modificação é a complexação de quinolonas com metais para obter atividade antimicrobiana sinérgica (FIGURA 91). Devido aos átomos de oxigênio e nitrogênio em sua estrutura, as quinolonas podem se coordenar com íons metálicos atuando como ligantes monodentados ou multidentados. Eles também podem servir como ligantes em forma de ponte formando complexos polinucleares. Uma vez que os grupos funcionais envolvidos na complexação também são necessários para o efeito antibacteriano dos medicamentos, sua interação com os metais é extremamente importante¹⁷.

Nos últimos 10 anos, esses estudos resultaram em mais de mil publicações sobre complexos metálicos com uma geração de diferente quinolonas. Complexos de quinolonas com Mg (II)²¹, Fe (III)²², Co (II)²³, Ni (II)²³, Ag (I)²⁴ Pd (II)²⁵, entre outros, foram relatados. Os complexos descritos são principalmente neutros e mononucleares de metal-quinolona. Diversos estudos exploraram a interação entre o DNA com complexos de metal-quinolona, e foi reportado que ocorre uma forte ligação entre o complexo-antibióticos ao CT-DNA (DNA transportador), e que o modo de ligação se dá através da interação eletrostática, que é mais típica para complexos de quinolona-DNA¹⁷.

FIGURA 93 – COORDENAÇÃO DE QUINOLONAS COM METAIS¹⁷.

Um outro exemplo são os antibióticos da família das tetraciclina, pois além das vantagens de um amplo espectro de ação (tanto em bactérias gram-positivas, quanto gram-negativas) e a baixa toxicidade, apresentam uma estrutura química muito favorável à formação de complexos, podendo atuar como ligante. Também, apresenta a capacidade de quelar os íons metálicos, o que é determinante para o seu perfil farmacológico, pois após a acumulação em células, a tetraciclina se liga ao Mg^{2+} (presente na célula) na forma bidentada, inibindo a síntese de proteínas ribossomal e impede a adição de novos aminoácidos, assim, impedindo a reprodução normal. Porém, atualmente, foi observado o aparecimento da resistência bacteriana à tetraciclina e seus derivados, comprometendo sua ação²⁶.

Assim, uma alternativa observada foi a coordenação das tetraciclina a metais de transição. Um grupo de pesquisadores brasileiros, da Universidade Federal de Minas Gerais, vêm estudando a coordenação das tetraciclina e seus derivados com metais: paládio - Pd(II) e platina – Pt(II), e estão tendo resultados satisfatórios²⁷.

Um complexo de tetraciclina-Pt (II) foi sintetizado por Chartone-Souza et al.²⁸ (FIGURA 94), o mesmo foi avaliado quanto a sua atividade antibacteriana contra duas cepas sensíveis de *E. coli* (*E. coli* K12RC 712 e *E. coli* ATCC 25922). O complexo apresentou elevada atividade, pois quando comparado a tetraciclina livre, apresentou atividade seis vezes maior contra as cepas bacterianas resistentes à tetraciclina. Também, foi sintetizado um complexo de Pt (II) com doxiciclina (droga da mesma classe da tetraciclina) e o resultado contra as mesma cepas foi de duas vezes melhor do que o antibiótico livre²⁸.

O mesmo efeito foi observado para complexos de Pd (II) com diferentes antibióticos da família das tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina e clorotetraciclina) ²⁷. O complexo Pd (II) de tetraciclina teve atividade igual a tetraciclina contra bactérias de *E. coli* sensível, porém para *E. coli* resistente à tetraciclina apresentou atividade várias vezes maior. O mecanismo pelo qual os complexos metal-antibiótico podem superar a resistência à tetraciclina ainda não está claro. Uma das possíveis explicações é que os complexos não são transportados para fora da célula pelo sistema de efluxo da tetraciclina. Além disso, o aumento da lipofilicidade pode melhorar a atividade antimicrobiana na cepa resistente ²⁷.

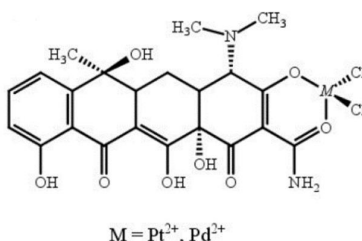
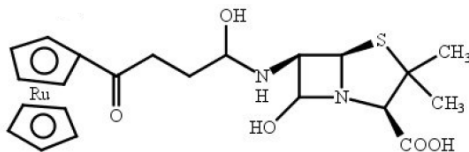


FIGURA 94 – O ANTIBIÓTICO TETRACLINA COORDENADO AOS METAIS Pt^{2+} E Pd^{2+} .

Os antibióticos β -Lactâmicos representam um grande grupo de fármacos (da família da penicilina), a atividade desses compostos esta relacionada a inibição da síntese da parede celular. Entretanto, as bactérias desenvolveram uma certa resistência a esse grupo, devido à hidrólise do antibiótico por uma β -lactamase. Para superar essa crescente resistência, o ácido 6-aminopenicilínico foi coordenado com o rutenoceníl – composto organometálico (FIGURA 95) ²⁹. Os estudos antibacterianos preliminares do complexo demonstraram uma atividade antibacteriana satisfatória contra *S. aureus* (cepa Gram-positiva sensível à metilicina (MSSA)), contra o *S. aureus* (MRSA- resistente à metilicina), *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis* e em mais de doze cepas de *Staphylococcus* clinicamente isoladas. A adição da unidade rutenoceníl ao ácido 6-aminopenicilínico mostrou níveis muito mais elevados de inibição do que antibiótico sozinho ou ao ácido 6-aminopenicilínico-conjugado de ferroceno ^{17, 29}.

FIGURA 95 – COMPLEXO DE RUTÊNIO COM O LIGANTE 6-AMINOPENICILINICO ²⁹.

Além dos antibióticos coordenados a metais citados até aqui, também estão sendo estudados complexos coordenados as sulfonamidas e complexos coordenados a aminoglicosídeos.

Recentemente, foi divulgado uma revisão sobre os complexos de rutênio como agentes antimicrobianos. Esta revisão, destaca diferentes complexos de rutênio que exibiram atividade antimicrobiana significativa e discute a relação entre a estrutura química e o processamento biológico, incluindo o local de acumulação intracelular dos complexos de rutênio em células procarióticas e eucarióticas ³⁰.

Ressaltando um dos trabalhos citados na revisão, há mais de 60 anos, Dwyer e co-autores iniciaram o estudo da atividade biológica de complexos metálicos com ligantes polipiridil. Os complexos estudados eram com metais inertes mononucleares e tris-(bidentado), utilizando ligantes tais como 1,10-fenantrolina e seus derivados (por exemplo 3,5,6,8-tetrametil-1,10-fenantrolina e 5-nitro-1,10-fenantrolina) e 2,2 Bipiridina e seus derivados, coordenados predominantemente com rutênio ou ferro. A atividade antibacteriana destes complexos foram avaliada contra bactérias Gram (+), Gram (-) e bactérias ácido-álcool-resistentes (*Mycobacterium tuberculosis*). O complexo $[Ru(phen)_3]^{2+}$ (FIGURA 96-A) mostrou-se inativo contra todas as cepas bacterianas. Contudo, notou-se que a introdução de substituintes metil no ligante fenantrolina (FIGURA 96-B), aumentou extremamente a atividade contra todas as bactérias, principalmente, bactérias Gram (+) e *Mycobacterium tuberculosis*, assim indicando a importância de lipofilicidade na atividade antibacteriana ³⁰.

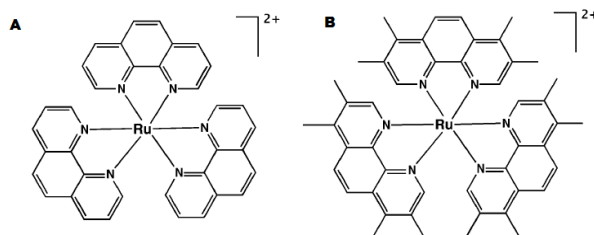


FIGURA 96 – ESTRUTURA DO COMPLEXO $[Ru(PHEN)_3]^{2+}$ (A); E COMPLEXO $[Ru(Me_4phen)_3]^{2+}$ (B). FONTE: LI, FANGFEI; COLLINS, J. G E KEENE, R.³⁰.

Em 2016, nosso grupo divulgou à comunidade científica uma nova série de complexos de rutênio solúveis em água do tipo: p,t - $[Ru(CO)(PR_3)(tren)]Cl_2$ (onde R: fenil ou p -toluil; e o ligante tren: [tris-(2-aminoetil amina), bem como a atividade antimicrobiana. Os complexos p,t - $[Ru(CO)(PR_3)(tren)]Cl_2$ (PR_3 : PPh_3 - FIGURA 97-A e $P\{p\text{-tol}\}_3$ - Figura 97-b) foram testados contra cepas de bactérias gram (+) e gram (-). O complexo p,t - $[Ru(CO)(P\{p\text{-tol}\}_3)(tren)]Cl_2$ (b) apresentou resultados melhores do que o cloranfenicol (composto comercial utilizado como agente antibacteriano) para cepas de *S. aureus* (Gram-positivas), e para cepas *P. aeruginosa* (Gram-negativas) apresentou valor similar. O complexo p,t - $[Ru(CO)(PPh_3)(tren)]Cl_2$ (a) apresentou MIC (concentração mínima inibitória) $\leq 350 \mu g/mL$ para todas as cepas bacterianas. A maior atividade do complexo b, pode ser explicada devido ao maior caráter lipofílico dotado pelo ligante $P(p\text{-tol})_3$ comparado com o ligante PPh_3 .

Além disso, o complexo b foi avaliado quanto ao seu potencial bactericida (causando a morte dos microrganismos) ou como bacteriostático (impedindo o crescimento de microrganismos). Foi observado que o mesmo apresentou potencial bactericida contra as cinco cepas estudadas (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis* e *S. faecalis*), de acordo com a invariância do MIC até 72h de incubação³¹. Cabe destacar que algumas dessas cepas são observadas no quadro reportado pela OMS de 2017, como super-bactérias.

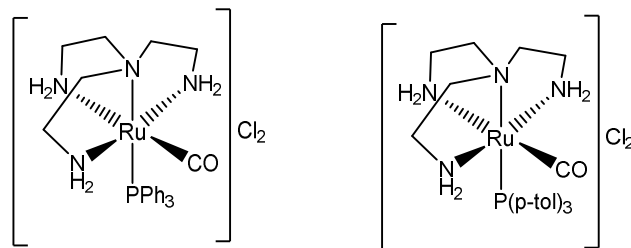


FIGURA 97 - A) ESTRUTURA DO COMPLEXO p,t -[Ru(CO)(PPh₃)(tren)]Cl₂ B) p,t -[Ru(CO)(P{p-tol}₃)(tren)]Cl₂.

FONTE: FAGUNDES, F; E COLABORADORES³¹.

7.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram realizados ensaios de atividade antibacteriana *in vitro* para os complexos sintetizados. O primeiro experimento realizado como um “screening” foi o método da concentração mínima inibitória (MIC) com verificação da coloração dos poços, a partir disso, foram selecionados os melhores compostos para os outros dois ensaios, disco de difusão e time-kill. A seguir cada experimento será discutido.

7.2.1 Determinação da concentração mínima inibitória (MIC) Visual (Método microdiluição em placa) e Determinação da concentração mínima inibitória bactericida (MBC)

Os complexos de rutênio (II) das séries: [Ru(N-S)₂(P{p-tol}₃)₂], nomeados complexos **1a** e **1b**; [Ru(N-S)₂(P-P)] nomeados complexos **2a, 2b, 3a e 3b**; [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆, nomeados complexos **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆**; [Ru(κ^1 -S,N-S)(ampy)(η^6 -p-cimeno)]PF₆, nomeados complexos **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**; bem como os ligantes na forma livre (**mctz**, **mcbtz** e **dppf**), foram avaliados pela sua capacidade antibacteriana *in vitro* pelo método da concentração mínima inibitória (MIC).

As cepas de bactérias avaliadas foram, bactérias *Gram-negativas*: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) e bactérias *Gram-positivas*: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25932), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538).

A atividade antibacteriana foi determinada pelo MIC, o qual foi realizada com base nas leituras visuais, sendo anotada a última concentração na qual não houve desenvolvimento de coloração rosa para cada um dos micro-organismos. O pigmento rosa determina se há presença de bactérias viáveis, onde os compostos não foram capazes de inibir o crescimento bacteriano. Isso ocorre, devido à adição do corante TTC (cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio), que reage com a enzima succinato desidrogenase (presente na mitocôndria) e gera a quebra do anel tetrazólio, o que leva à formação de um sal chamado Formazan de coloração rosa-avermelhado² (**cap.3, FIGURA 21**). Os micro-organismos foram utilizados na escala 0,5 de Mc Farland ($1,5 \times 10^8$ UFC/mL).

De acordo com o que foi citado anteriormente, pode ser melhor visualizado nas FIGURAS 98 e 99. Por exemplo, na FIGURA 98, o complexo **[6a]·PF₆**, está situado nas colunas 1 e 2 (nos poços A até H), assim, observa-se que a última coluna que possui a coloração rosa é a 1B e 2B, dessa maneira, a concentração mínima inibitória desse complexo foi de 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (a concentração dos poços 1A e 2A ausência do pigmento), a qual inibiu o crescimento de cepas de *S.aureus* 6538.

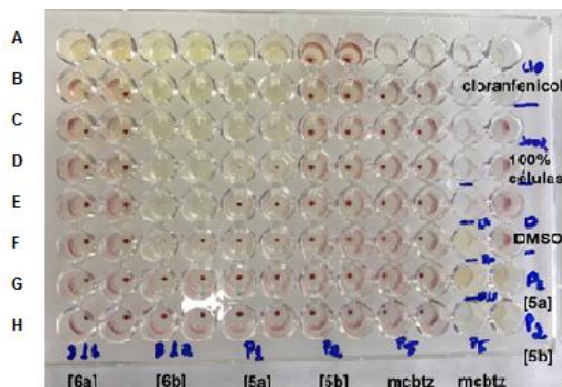


FIGURA 98 - REPRESENTAÇÃO DO ENSAIO DA MIC PARA OS COMPLEXOS **[6a]·PF₆**, **[6b]·PF₆**, **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, mcbtz, OS CONTROLES PARA CADA UM COMPOSTOS, CONTROLE POSITIVO (CLORANFENICOL), CONTROLE NEGATIVO (100% DE CÉLULAS VIVAS) E DMSO FRENTE A *S.aureus* 6538.

Para os complexos **1a – 3a**, para bactérias *E. coli*, a concentração mínima inibitória foi $> 500 \mu\text{mol}^{-1}$ (FIGURA 99 – coluna 1 até 10), onde todos os poços estão com coloração rosa, mostrando que esses compostos não apresentaram atividade antibacteriana na faixa de concentração testada (até $500 \mu\text{mol}^{-1}$) para cepa de *E.coli*.

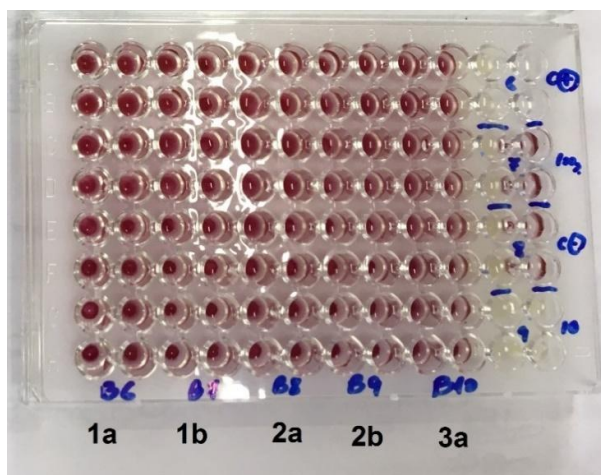


FIGURA 99 - REPRESENTAÇÃO DO ENSAIO DA MIC PARA OS COMPLEXOS **1a**, **1b**, **2a**, **2b** E **3a**, OS CONTROLES PARA CADA UM COMPOSTOS, CONTROLE POSITIVO (CLORANFENICOL), CONTROLE NEGATIVO (100% DE CÉLULAS VIVAS) E DMSO FRENTE A *E. COLI*.

O MIC ($\mu\text{mol L}^{-1}$) obtido para cada composto está apresentado na TABELA 21. Os complexos e os ligantes (**mcbtz**, **mctz** e **dppf**) não apresentaram atividade antibacteriana contra cepas Gram-negativas nas concentrações estudadas. No entanto, os complexos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**; e o ligante **mcbtz** mostraram bons resultados frente a cepas de bactérias Gram-positivas conforme tabela abaixo.

TABELA 21 – RESULTADOS OBTIDOS DE MIC ($\mu\text{mol L}^{-1}$) UTILIZANDO CEPAS DE BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS.

Código	MIC ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		
	<i>S.epidermidis</i>	<i>S.aureus</i> (25923)	<i>S.aureus</i> (6538)
1a	> 500	> 500	> 500
1b	> 500	> 500	> 500
2a	> 500	> 500	> 500
2b	> 500	> 500	> 500
3a	> 500	> 500	> 500
3b	> 500	> 500	> 500
4a	>500	> 500	> 500
4b	> 500	> 500	> 500
[5a]·PF₆	7,8	125,0	62,5
[5b]·PF₆	62,5	250,0	> 500
[6a]·PF₆	250,0	250,0	500,0
[6b]·PF₆	62,5	31,2	31,2
Mcbtz	125,0	250,0	250,0
Mctz	> 500	> 500	> 500

A atividade antibacteriana do complexo **[5a]·PF₆** foi mais elevada do que o complexo **[5b]·PF₆** para todas as cepas Gram-positivas, sendo esses complexos da mesma série [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆. Os ligantes **mctz** e **dppf** não exibiram alguma atividade, porém o ligante **mcbtz** apresentou bons resultados, inclusive melhor do que alguns complexos. Isso de fato está em concordância com a literatura para esse ligante³², o qual apresenta atividade antibacteriana e antifúngica. Ainda, pode-se sugerir que a coordenação do mesmo em algumas séries apresentadas não aumentou a atividade antibacteriana.

O complexo **[5b]·PF₆** apresentou MIC de 62,5 µmol L⁻¹, contra *S. epidermidis*, já o seu ligante livre **mcbtz** apresentou MIC de 250 µmol L⁻¹. Porém, contra as cepas *S. aureus* (6538), o ligante livre **mcbtz** exibiu atividade de 2 vezes maior, quando comparado com o complexo.

O controle negativo de crescimento usado foi o cloranfenicol, observou-se em um estudo separado que quando o mesmo foi diluído seriadamente apresentou valor de MIC= 46 µmol L⁻¹ para cepas de *S. epidermidis*³³. Dessa forma, a concentração mínima inibitória da droga é maior do que para o complexo **[5a]·PF₆** (MIC= 7,8 µmol L⁻¹) e similar aos complexos **[5b]·PF₆** e **[6b]·PF₆** (MIC= 62,5 µmol L⁻¹). Isso demonstra que complexo **[5a]·PF₆** inibiu mais o crescimento celular das bactérias em menor concentração do que o próprio antibiótico, já os outros dois complexos obtiveram resultados próximos.

Para bactérias Gram-negativas, como a *P. aeruginosa*, o cloranfenicol apresentou MIC= 154,7 µmol L⁻¹, já os complexos sintetizados apresentaram valores maiores do que 500 µmol L⁻¹. Para cepas de *S. aureus* (6538), o antibiótico exibiu MIC= 31,0 µmol L⁻¹, resultado igual ao obtido para o complexo **[6b]·PF₆** (MIC=31,2 µmol L⁻¹), demonstrando a potencialidade desse composto. O cloranfenicol é um antibiótico de amplo espectro sendo eficaz tanto para bactérias gram (+), quanto para gram (-), o mesmo é usado como padrão de referência de inibição de crescimento, porém ele é um agente bacteriostático e passível de comparação com os resultados obtidos para os compostos sintetizados.

Comparando os complexos **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**, observou-se que o complexo **[6b]·PF₆** apresentou melhor resultado de MIC do que o complexo

[6a]·PF₆ frente a todas as cepas. Especialmente, contra bactérias *S. aureus* (25923), o qual apresentou atividade antibacteriana superior 8 vezes e para o *S. aureus* (6538) 16 vezes comparado com o complexo **[6a]·PF₆**.

Cabe enfatizar que o complexo **[5a]·PF₆** contra bactéria *S. epidermidis* (MIC = 7,8 µmol L⁻¹) mostrou um excelente resultado, pois quanto menor o valor de MIC, menor a concentração de composto usada para inibir o crescimento bacteriano. No mesmo sentido o complexo **[6b]·PF₆** apresentou o melhor resultado na concentração mínima inibitória para cepas de *S. aureus*, sendo que esses dois compostos são fortes candidatos como agentes antibacterianos, conforme reportado por Appelt e colaboradores³³.

Comparando os dados obtidos neste trabalho com dados da literatura, observa-se que, por exemplo, complexos de rutênio com ligantes bipyridínicos e fenantrolina, [Ru(phen)₃]²⁺ (phen = 1,10-fenantrolina) e [Ru(bipy)₃]²⁺ (bipy = 4,4'-bipyridina), apresentaram resultados de MIC maior do que 1024 µmol L⁻¹ (para os dois complexos), frente a bactérias de *S. aureus*³⁴. Comparando esses valores com os complexos **[5a]·PF₆** - **[6b]·PF₆**, os quais apresentaram valores de MIC para o *S. aureus* (25923) entre 125 e 31,5 µmol L⁻¹, e para o *S. aureus* (6538) entre 31,5 e 62,5 µmol L⁻¹ e observa-se que os complexos deste trabalho apresentam maior atividade antibacteriana diante de cepas de *S. aureus*, especialmente o complexo **[6b]·PF₆**.

Em relação aos resultados obtidos, observou-se seletividade dos complexos sintetizados frente a bactérias Gram-positivas. Como evidenciado na introdução deste trabalho, uma das principais diferenças entre as bactérias é a parede celular. As Gram-positivas possuem parede celular única e espessa camada de peptidoglicanos¹, no entanto, as Gram-negativas possuem parede celular mais delgada e apresentam uma segunda membrana lipídica, além de um alto conteúdo lipopolissacarídeo (LPS)⁵, o qual dificulta a permeabilidade de drogas lipofílicas ou muito grandes.

Uma das características importantes de compostos estudados como agentes antibacterianos é a sua carga, pois é descrito que complexos catiônicos possuem maior facilidade de permeabilidade na membrana plasmática do que complexos neutros³⁵. Isto realmente entra em concordância com os resultados obtidos, visto que os complexos neutros (**1a a 3b**) não apresentaram valores

satisfatórios de MIC, porém os complexos catiônicos (**[5a]·PF₆** a **[6b]·PF₆**) apresentaram resultados significativos e a sua potencialidade pode estar intimamente relacionada ao conjunto [Ru^{II}– Ligantes]⁺. Enfim, pode-se sugerir também que o mecanismo de ação dos complexos estudados frente a esse tipo de bactéria, pode ser atribuído a inibição da síntese de parede celular.

As drogas antimicrobianas podem ser bactericidas (matam os microrganismos diretamente) ou bacteriostáticas (impedem o crescimento dos microrganismos)². Os complexos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**, os quais apresentaram atividade no MIC, foram estudados quanto a concentração mínima bactericida (MBC) contra *S. aureus* (6538) e *S. epidermidis* e os dados obtidos estão representados na TABELA 22, sendo comparados com os valores de MIC, os resultados estão apresentados nas FIGURAS 100.

TABELA 22 – RESULTADOS OBTIDOS DE MBC (μMOL L⁻¹) PARA OS COMPLEXOS.

Cepas	[5a]·PF₆	[5b]·PF₆	[6a]·PF₆	[6b]·PF₆
<i>S. aureus</i> (6538)				
MIC	62,5	>500	500	31,2
MBC	500	>500	---	---
<i>S. epidermidis</i>				
MIC	7,8	62,5	250,0	62,5
MBC	250	---	---	---

Legenda: ---- não apresentou MBC.

A partir da TABELA 22 pode-se observar que o complexo **[5a]·PF₆** é o único que apresenta potencial bactericida frente às duas cepas estudadas até a concentração de 500 μmol L⁻¹. Comparando o valor de MIC (7,8 μmol L⁻¹) com o MBC (250 μmol L⁻¹) para o complexo **[5a]·PF₆**, nota-se que não é necessária uma concentração elevada para matar as bactérias de *S. epidermidis*.

O experimento revelou que os demais complexos não apresentaram atividade bactericida até essa concentração de 500 μmol L⁻¹, sendo assim esses compostos podem ser considerados agentes bacteriostáticos, ou seja, são capazes de inibir temporariamente o crescimento de novas colônias de microrganismos.

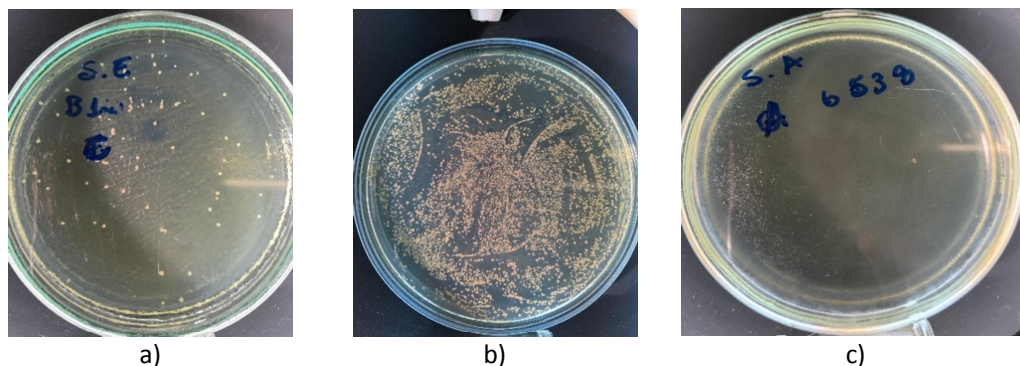


FIGURA 100 – RESULTADOS DO ENSAIO MBC. A) COMPLEXO **[6a]·PF₆** CONTRA *S. EPIDERMIDIS*. B) COMPLEXO **[6a]·PF₆** CONTRA *S. AUREUS* (6538). C) COMPLEXO **[5a]·PF₆** CONTRA *S. AUREUS* (6538).

7.2.2 % Inibição do crescimento microbiano determinada pela concentração mínima inibitória (MIC) (Método espectrofotométrico)

Após a realização da leitura do MIC visual, os complexos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**, os que apresentaram resultados satisfatórios contra as cepas estudadas, foram submetidos a leitura espectrofotométrica. A partir disso foi calculada a porcentagem de inibição do crescimento de cada micro-organismos³⁶ em diferentes concentrações dos complexos frente as bactérias *S. aureus* (6538) e *S. epidermidis*.

Em todos os experimentos os controles positivos, do crescimento microbiano, do solvente e dos compostos com e sem o inóculo foram adequados. As FIGURAS 99 e 100 apresentam os resultados de porcentagem de inibição de crescimento microbiano nas concentrações de 500; 250; 125; 62,5; 31,2; 15,6; 7,8 e 3,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Por meio da FIGURA 101, observa-se que para as cepas *S. aureus* (6538), os complexos apresentaram valores concordantes com o método visual de MIC. O complexo **[5a]·PF₆** apresentou MIC= 62,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ com a leitura do TTC, adicionalmente, a leitura espectrofotométrica revelou 97,23% de inibição de crescimento bacteriano. Nas outras concentrações também foi observado inibição bacteriana, sendo que na concentração de 31,25 $\mu\text{mol L}^{-1}$, a inibição de crescimento foi de 75,06; na concentração de 15,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$ -43,1%; concentração de 7,8 $\mu\text{mol L}^{-1}$ - 24,33%; e por fim na concentração de 3,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ – 0,62%.

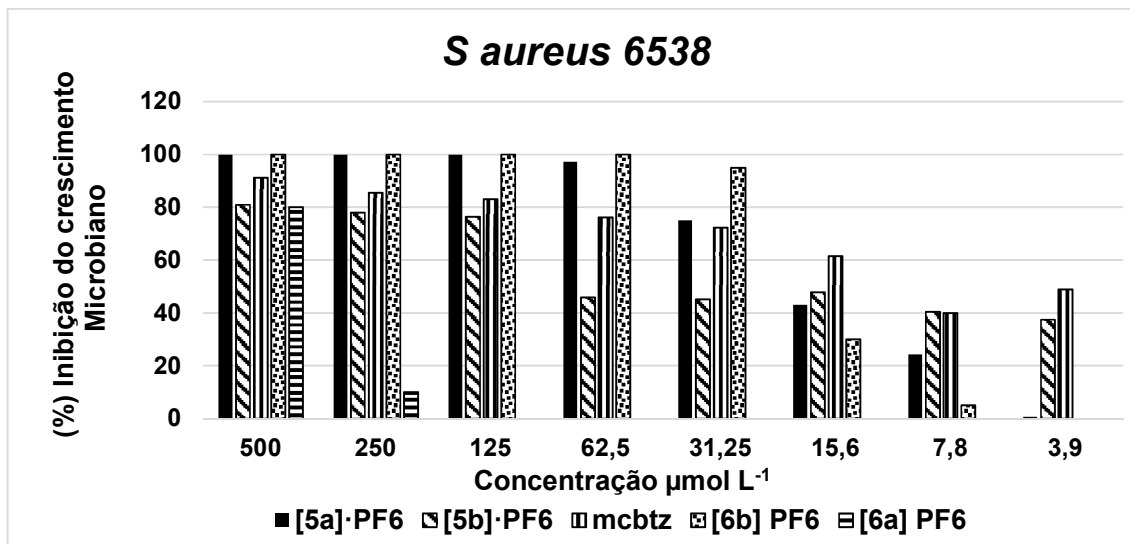


FIGURA 101 – GRÁFICO DA PORCENTAGEM DE INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO MICROBIANO DOS COMPLEXOS [5a]·PF₆, [5b]·PF₆, [6a]·PF₆, [6b]·PF₆ E DO LIGANTE mcbtz FRENTE A CEPAS *S. aureus* (6538).

Para o complexo [5b]·PF₆, o qual apresentou MIC >500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ com a leitura do TTC, adicionalmente, a leitura espectrofotométrica revelou 80% de inibição de crescimento bacteriano. Sendo importante ressaltar que este composto foi considerado um agente bacteriostático estando em concordância com os dados obtidos. Curiosamente, este complexo inibiu mais o crescimento bacteriano nas concentrações de 15,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (47,8%) a 3,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (37,5%) do que o complexo [5a]·PF₆.

O complexo [6b]·PF₆ exibiu 90% de inibição na concentração de 31,2 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 5% na concentração de 7,8 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O complexo [6a]·PF₆, apresentou 80% de inibição bacteriana com 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 10% com 250 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O ligante mcbtz exibiu bons resultados de inibição bacteriana, conforme observado.

Na FIGURA 102, estão representados os resultados da porcentagem de inibição de crescimento bacteriano para as cepas *S. epidermidis*. O complexo [5a]·PF₆ apresentou MIC= 7,8 $\mu\text{mol L}^{-1}$ com a leitura do TTC, adicionalmente, a leitura espectrofotométrica revelou 65% de inibição de crescimento bacteriano. O complexo [5b]·PF₆ exibiu 100% de inibição na concentração de 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

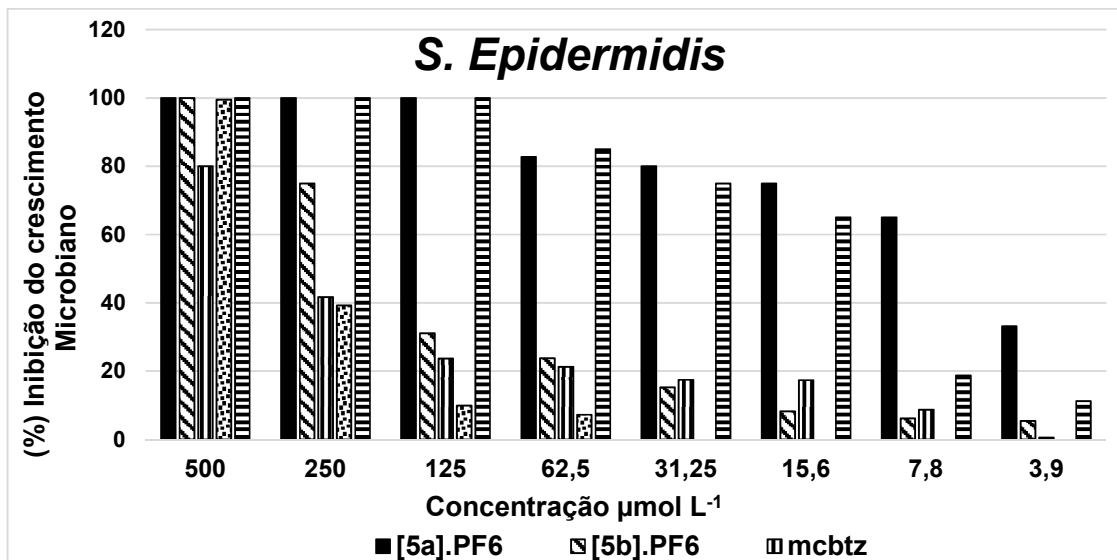


FIGURA 102 – GRÁFICO DA PORCENTAGEM DE INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO MICROBIANO DOS COMPLEXOS [5a].PF₆, [5b].PF₆, [6a].PF₆, [6b].PF₆ E DO LIGANTE MCBTZ FRENTE A CEPAS *S. epidermidis*.

O complexo [6a].PF₆ exibiu 99,5% de inibição na concentração de 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 7,27%, na concentração de 62,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$, nas concentrações de 31,2 $\mu\text{mol L}^{-1}$ a 3,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$, não foi observado inibição bacteriana.

O complexo [6b].PF₆ apresentou MIC= 62,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e a porcentagem de inibição de crescimento de 85%. Na concentração de 15,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$, a inibição de crescimento foi de 65%; em 7,8 $\mu\text{mol L}^{-1}$ – 18,6%; e por último em 3,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ – 11,2%. O ligante mcbtz apresentou 80% de inibição bacteriana em 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente.

7.2.3 Método do disco de difusão

Os complexos [5a].PF₆, [5b].PF₆, [6a].PF₆, [6b].PF₆, bem como os ligantes mcbtz e mctz foram submetidos a avaliação da atividade antibacteriana pelo método disco de difusão. O método consiste em impregnar discos de papel filtro com soluções dos compostos com concentrações conhecidas e durante a incubação, os compostos se difundem dos discos para o ágar. Dessa forma, se os compostos forem efetivos contra os micro-organismos testados, uma zona de inibição (halo) se formará ao redor do disco e então será medido o diâmetro dessa zona de inibição (halo) formada, quanto maior o halo formado, maior será a susceptibilidade do micro-organismo ao composto.

Desse modo, a atividade dos compostos foi medida em milímetros de acordo com a resposta dos halos de inibição nos antibiogramas. Os compostos foram testados nas concentrações de 1 mmol L⁻¹ e 2 mmol L⁻¹ frente cepas bacterianas de *E. coli*, *S. epidermidis*, *S. aureus* (25923) *S. aureus* (6538) e *P. aeruginosa*, no tempo de incubação de 24 h. Na TABELA 23 estão representados os resultados do halo de inibição (mm) dos compostos estudados para as três bactérias.

TABELA 23 – RESULTADOS DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA (mm) DOS COMPLEXOS E LIGANTES N-S.

	Compostos												Cloranfenicol
	[5a]·PF ₆		[5b]·PF ₆		[6a]·PF ₆		[6b]·PF ₆		Mcbtz		Mctz		
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
<i>E. coli</i>	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	0	0	19,0
<i>S. aureus</i> 6538	10,5 ±0	12,3 ±0,8	0	0	11 ±0,1	12,5 ±0,4	10,5 ±0	16,07 ±1	0	0	0	0	17,2
<i>S. aureus</i> 25923	12,13 ±0,8	13,3 ±1,5	0	0	0	11,1 ±0,1	10,8 ±1	13,8 ±1	0	0	0	0	17,3
<i>S. epidermidis</i>	10,6 ±0	12,3 ±0,6	0	10,7 ±0	0	0	0	0	14,4 ±1,1	10,9 ±0,3	0	0	14,0

Legenda: 0 - não exibiu halo. * não foi realizado o ensaio.

Os compostos e o cloranfenicol foram testados contra cepas de bactérias *P. aeruginosa*, porém nenhum composto apresentou atividade inibitória para essa bactéria, conforme observado na FIGURA 103-D. Observou-se em diferentes experimentos com complexos metálicos e compostos orgânicos que essa classe de bactérias gram-negativas, *Pseudomonas aeruginosa*, apresenta grande resistência a diferentes compostos dificultando assim a atividade inibitória destes sobre essas bactérias.

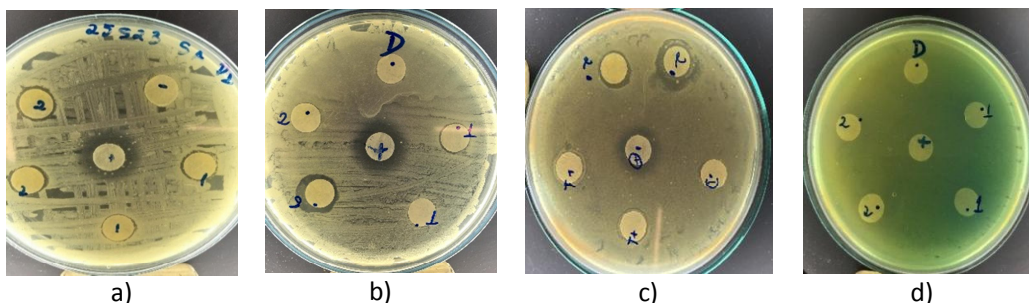


FIGURA 103 – RESULTADOS DO ENSAIO DISCO DE DIFUSÃO. A) COMPLEXO **[5a]·PF₆** CONTRA *S. aureus* (25923). B) COMPLEXO **[6b]·PF₆** CONTRA *S. aureus* (6538). C) COMPLEXO **[6b]·PF₆** CONTRA *S. aureus* (25923). D) COMPLEXO **[6b] PF₆** CONTRA *P. aeruginosa*

A partir da Tabela 23, pode-se observar que os complexos sintetizados também não apresentaram atividade inibitória frente as cepas de *E.coli*, evidenciando a especificidade desses complexos para bactérias gram-positivas. O cloranfenicol exibiu halo de inibição nas placas dos complexos **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**, apresentando valor de 19 mm.

Com base nos resultados obtidos (TABELA 23), verificou-se que quando a concentração foi aumentada de 1 mmol L⁻¹ para 2 mmol L⁻¹, conseqüentemente a atividade inibitória também foi aumentada. Porém, o ligante **mctz** não apresentou atividade, já o ligante **mcbtz** exibiu apenas a formação do halo de inibição frente a *S. epidermidis*, com valores de 14,45 ± 1,1 mm (1 mmol L⁻¹) e 10,9 ± 0,3 mm (2 mmol L⁻¹), respectivamente.

O complexo **[6b]·PF₆** (Figura 103-b) foi o que apresentou melhor valor de halo de inibição frente a *S. aureus* (6538) na concentração de 2 mmol L⁻¹, seguido do complexo **[6a]·PF₆** e **[5a]·PF₆**. Para a concentração de 1 mmol L⁻¹, o melhor complexo foi o **[6a]·PF₆**, em seguida **[6b]·PF₆** e por último o **[5a]·PF₆** (Tabela 23). Já para cepas *S. aureus* (25923) na concentração de 2 mmol L⁻¹, o melhor resultado na atividade inibitória foi para o complexo **[6b]·PF₆** (13,8±1mm) (Figura 103-c), em seguida o complexo **[5a]·PF₆** (13,3±1,5mm) (Figura 103-a) e por fim o complexo **[6a]·PF₆** (11,15±0,1mm).

Para as cepas de *S. epidermidis* os compostos que demonstraram possuir melhor atividade inibitória na concentração de 2 mmol L⁻¹ no ensaio de disco de difusão, foram em ordem crescente: **[5b]·PF₆** (10,74±0mm) < **mcbtz** (10,90±0,3 mm) < **[5a]·PF₆** (12,34±0,64mm), respectivamente.

O complexo que apresentou maior halo de inibição para as cepas *S.aureus* foi o **[6b]·PF₆**, na maior concentração. Já na menor concentração estudada o complexo **[5a]·PF₆**, exibiu melhor atividade.

Cabe ressaltar que no geral, o cloranfenicol (controle negativo de crescimento) mostrou halos de inibições bem visíveis e com valores próximos a dos complexos para cepas gram-positivas. A concentração de DMSO (6,25%)

foi a mesma das soluções usadas para solubilizar os complexos, dessa forma, observa-se que o solvente não interferiu na atividade inibitória.

Em relação aos dois métodos de susceptibilidade usados, o método de disco de difusão é um dos mais utilizados por ser um ensaio barato e rápido, porém não determina se o composto estudado é bactericida ou apenas bacteriostático, além disso, compostos que apresentam baixa solubilidade não possui a capacidade de difundir no ágar quando comparada com um composto solúvel.

Contudo o método de microdiluição seriada (MIC) avalia a concentração mínima inibitória de um composto para inibir o crescimento bacteriano, sendo um método mais sensível. Além disso, pode-se determinar a concentração mínima bactericida de um composto antimicrobiano.

Comparando os dois métodos desenvolvidos nesse trabalho para os complexos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆** frente a cepas estudadas, observa-se que houve uma correlação dos métodos. Pois, o complexo **[5a]·PF₆** exibiu melhor atividade de MIC e com maior halo de inibição (concentração 1mmol L⁻¹) contra *S. epidermidis*, além de demonstrar atividade bactericida (MBC). O complexo **[6b]·PF₆** apresentou a mesma correlação para *S. aureus* (6538). A única discrepância observada foi em relação a cepa de *S. aureus* (25923), no qual o complexo **[5a]·PF₆** apresentou maior halo de inibição comparado ao complexo **[6b]·PF₆** e no MIC foi observado o contrário. Porém, os valores obtidos no método disco de difusão são bem próximos para os dois complexos.

7.2.4 Método Time-kill

O ensaio Time-Kill é um teste na qual se determina o tempo em que um composto impede o desenvolvimento do micro-organismo testado. Ele fornece a dinâmica de ação do composto e sua relação com o tempo. Os complexos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, e **[6b]·PF₆** foram estudados no experimento Time-kill, em concentrações de 1mmol L⁻¹, frente às cepas *S. aureus* (25923) e *S. epidermidis*. Esses complexos foram selecionados devido a melhor atividade de MIC. Os tempos estudados nesse ensaio foram, o tempo zero (T₀), uma hora e meia (T_{1,5})

e quatro horas e meia ($T_{4,5}$). Após 24 h foi realizada a contagem de colônias obtendo-se a concentração de UFC/mL (Unidades formadoras de colônia por mililitro).

A Figura 104 (a, b, c, d) apresenta os resultados do experimento time-kill - curva de morte de células bacterianas em função do tempo (h) de interação com os complexos.

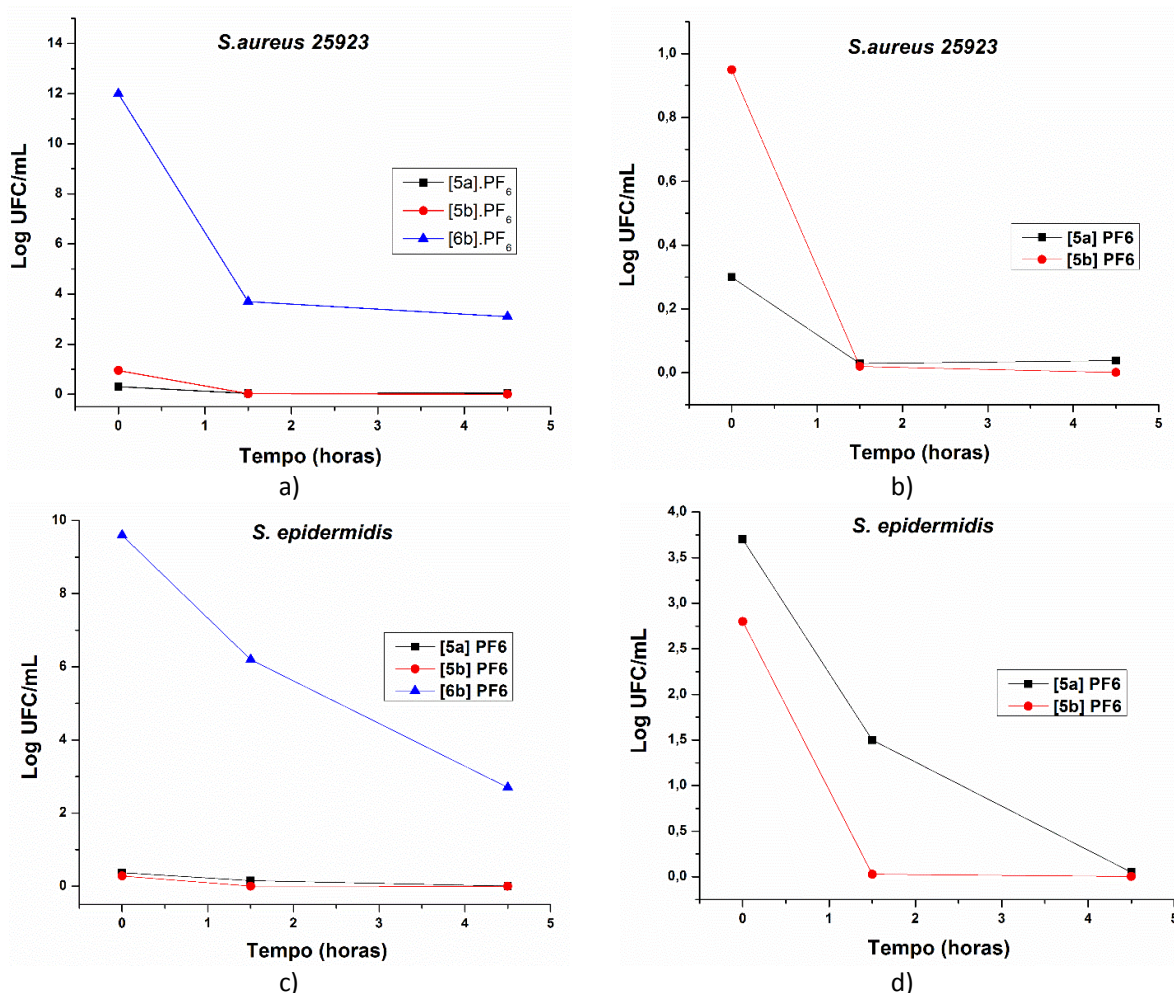


FIGURA 104 – ENSAIO TIME-KILL (CURVAS DE MORTES EM FUNÇÃO DO TEMPO) PARA OS COMPLEXOS [5a]·PF₆, [5b]·PF₆, E [6b]·PF₆ FRENTE *S. aureus* (a). AMPLIAÇÃO PARA OS COMPLEXOS [5a]·PF₆, [5b]·PF₆ (b). ENSAIO TIME-KILL (CURVAS DE MORTES EM FUNÇÃO DO TEMPO) PARA OS COMPLEXOS [5a]·PF₆, [5b]·PF₆, E [6b]·PF₆ FRENTE *S. epidermidis* (c). AMPLIAÇÃO PARA OS COMPLEXOS [5a]·PF₆, [5b]·PF₆ (d).

Como resultado deste ensaio foi observado que o complexo [6b]·PF₆ reduziu o número de bactérias de *S. aureus* em 4,5 h de interação, porém não matou completamente, conforme na FIGURA 104 (a). O complexo [5a]·PF₆

apresentou diminuição do número de bactérias de *S. aureus* de um log no tempo de uma hora e meia de interação, porém em 4,5 h não foi observado redução do número de bactérias. No entanto, frente as bactérias *S. epidermidis* esse composto apresentou diminuição linear nas cepas bacterianas (ampliação - Figura 104 - d).

O composto **[5b]·PF₆** apresentou excelente resultado no ensaio time-kill para ambas cepas bacterianas. Assim, observa-se na Figura 104 (b e ampliação - d), o decaimento linear no número de bactérias. No tempo de 4,5 h de interação entre o complexo com as cepas, o mesmo matou completamente as bactérias viáveis de *S. aureus* e *S. epidermidis*. Dessa forma, este complexo mostra-se promissor e um forte candidato como agente antibacteriano.

A partir dos resultados obtidos nas cinéticas de curva de morte versus o tempo, foi possível determinar a potência *in vitro* dos complexos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆** e **[6b]·PF₆**, frente as linhagens bacterianas de *S. epidermidis* e *S. aureus* (25923) pela contagem de bactérias (colônias) vivas ao longo do tempo de exposição. Os resultados são apresentados na TABELA 24.

TABELA 24 – PORCENTAGEM DE INIBIÇÃO BACTERIANA EM FUNÇÃO DO TEMPO DE INTERAÇÃO COM OS COMPLEXOS.

Complexo	Tempo (1,5h)	Tempo (4,5 h)
<i>S. epidermidis</i>		
[5a]·PF₆	60%	98,70%
[5b]·PF₆	99,07%	100%
[6b]·PF₆	35,41%	71,8%
<i>S. aureus</i>		
[5a]·PF₆	90,3%	87,9%
[5b]·PF₆	97,9%	100%
[6b]·PF₆	69,1%	74,1%

Por meio da TABELA 24, observa-se que para todos os complexos estudados frente as cepas de *S. aureus* já na primeira hora (1,5h) de interação a contagem bacteriana de células viáveis teve uma queda > 60%. O complexo **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆** apresentaram as melhores porcentagens de morte, porém cabe destacar o excelente resultado obtido para o complexo **[5b]·PF₆** nos tempos estudados, sendo que em 4,5h de interação, este complexo matou 100% das células bacterianas.

REFERENCIA

1. Tortora, G. J.; Case, C. L.; Funke, B. R., *Microbiologia-12ª Edição*. Artmed Editora: 2016.
2. Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L., *Microbiologia*. ARTMED: 2004.
3. Alterthum, F.; Trabulsi, L. R., *Microbiologia*. Editora Atheneu, São Paulo **2008**, p256-258.
4. Levinson, W., *Microbiologia médica e imunologia*. McGraw Hill Brasil: 2016.
5. *Microbiologia*. McGraw-Hill: 1980.
6. Levinson, W., *Review of Medical Microbiology and Immunology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill: 2006.
7. Guimarães, D. O.; Momesso, L. d. S.; Pupo, M. T., Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova* **2010**, 33, 667-679.
8. García-Sánchez, J. E.; García, E.; Lucila Merino, M., Cien años de la bala mágica del Dr. Ehrlich (1909–2009). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* **2010**, 28 (08), 521-533.
9. Beraldo, H., Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. *Química Nova* **2004**, 27, 461-471.
10. Patra, M.; Gasser, G.; Metzler-Nolte, N., Small organometallic compounds as antibacterial agents. *Dalton Trans* **2012**, 41 (21), 6350-8.
11. Bush, K., Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clinical Microbiology and Infection* **2004**, 10, 10-17.
12. Aminov, R., History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical Pharmacology* **2017**, 133, 4-19.
13. Organization, W. H., Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. **2014**, 257.
14. Organization, W. H., Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *World Health Organization* **2017**, 7.
15. Lewis, K.; Shan, Y., Why tolerance invites resistance. *Science (New York, N.Y.)* **2017**, 355 (6327), 796-796.
16. Levin-Reisman, I.; Ronin, I.; Gefen, O., Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. **2017**, 355 (6327), 826-830.
17. Regiel-Futyr, A.; Dąbrowski, J. M.; Mazuryk, O.; Śpiewak, K.; Kyzioł, A.; Pucelik, B.; Brindell, M.; Stochel, G., Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era. *Coordination Chemistry Reviews* **2017**.
18. (a) Marx, D. E.; Barillo, D. J., Silver in medicine: The basic science. *Burns* **2014**, 40, Supplement 1, S9-S18; (b) Silver, S., Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiology Reviews* **2003**, 27 (2–3), 341-353.
19. Mjos, K. D.; Orvig, C., Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chemical Reviews* **2014**, 114 (8), 4540-4563.
20. Rocha, D. P.; Pinto, G. F.; Ruggiero, R.; Oliveira, C. A. d.; Guerra, W.; Fontes, A. P. S.; Tavares, T. T.; Marzano, I. M.; Pereira-Maia, E. C., Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. *Química Nova* **2011**, 34, 111-118.

21. Drevenšek, P.; Košmrlj, J.; Giester, G.; Skauge, T.; Sletten, E.; Sepčić, K.; Turel, I., X-Ray crystallographic, NMR and antimicrobial activity studies of magnesium complexes of fluoroquinolones – racemic ofloxacin and its S-form, levofloxacin. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2006**, *100* (11), 1755-1763.
22. Uivarosi, V., Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update. *Molecules* **2013**, *18* (9), 11153.
23. Psomas, G.; Kessissoglou, D. P., Quinolones and non-steroidal anti-inflammatory drugs interacting with copper(ii), nickel(ii), cobalt(ii) and zinc(ii): structural features, biological evaluation and perspectives. *Dalton Transactions* **2013**, 42 (18), 6252-6276.
24. Debnath, A.; Mogha, N. K.; Masram, D. T., Metal Complex of the First-Generation Quinolone Antimicrobial Drug Nalidixic Acid: Structure and Its Biological Evaluation. *Applied Biochemistry and Biotechnology* **2015**, *175* (5), 2659-2667.
25. Sharma, N. K.; Ameta, R. K.; Singh, M., From Synthesis to Biological Impact of Pd (II) Complexes: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial and Scavenging Activity. *Biochemistry Research International* **2016**, *2016*, 4359375.
26. Guerra, W.; Silva-Caldeira, P. P.; Terenzi, H.; Pereira-Maia, E. C., Impact of metal coordination on the antibiotic and non-antibiotic activities of tetracycline-based drugs. *Coordination Chemistry Reviews* **2016**, 327–328, 188-199.
27. Guerra, W.; de Andrade Azevedo, E.; de Souza Monteiro, A. R.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Nascimento, A. M. A.; Fontes, A. P. S.; Le Moyec, L.; Pereira-Maia, E. C., Synthesis, characterization, and antibacterial activity of three palladium(II) complexes of tetracyclines. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2005**, *99* (12), 2348-2354.
28. Chartone-Souza, E.; Loyola, T. L.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Menezes, M. Â. d. B. C.; Rey, N. A.; Pereira-Maia, E. C., Synthesis and characterization of a tetracycline–platinum (II) complex active against resistant bacteria. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2005**, *99* (5), 1001-1008.
29. Lewandowski, E. M.; Skiba, J.; Torelli, N. J.; Rajnisz, A.; Solecka, J.; Kowalski, K.; Chen, Y., Antibacterial properties and atomic resolution X-ray complex crystal structure of a ruthenocene conjugated [small beta]-lactam antibiotic. *Chemical Communications* **2015**, 51 (28), 6186-6189.
30. Li, F.; Collins, J. G.; Keene, F. R., Ruthenium complexes as antimicrobial agents. *Chem Soc Rev* **2015**, *44* (8), 2529-42.
31. Fagundes, F. D.; Reis, J. D.; Appelt, P.; Cavarzan, D. A.; Murakami, F. S.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J.; De Araujo, M. P., p,t-[Ru(CO)(PR₃)(tren)]²⁺ [R = Ph or p-tol; tren = tris(2-aminoethyl)amine], Ru(II) complexes bearing a simple tripodal tetradentate amine: synthesis, characterization, and antimicrobial activity. *Journal of Coordination Chemistry* **2016**, *69* (18), 2637-2646.
32. Kuciński, K.; Hreczycho, G., Ruthenium-catalyzed hydrosilylation of C=N bond in benzothiazole. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *846*, 321-325.
33. Appelt, P.; da Silva, J. P.; Fuganti, O.; Aquino, L. E. N.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; Santos, V. A. Q.; Cunha, M. A. A.; Veiga, A.; Murakami, F. S.; Back, D. F.; de Araujo, M. P., New heterobimetallic ruthenium (II) complexes [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆: Synthesis, molecular structure, electrochemistry, DFT, antioxidant and antibacterial potential. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *846*, 326-334.

34. #xe1; ez, P. L.; Baz; #xe1; n, C. M.; Bongiovanni, M.; #xed; E., a.; Toneatto, J.; Albesa, I.; #xe9; Becerra, M.; #xed; C., a.; Arg; #xfc; ello, G. A., Oxidative Stress and Antimicrobial Activity of Chromium(III) and Ruthenium(II) Complexes on Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *BioMed Research International* **2013**, 2013, 7.
35. Efthimiadou, E. K.; Katsaros, N.; Karaliota, A.; Psomas, G., Mononuclear copper(II) complexes with quinolones and nitrogen-donor heterocyclic ligands: Synthesis, characterization, biological activity and interaction with DNA. *Inorganica Chimica Acta* **2007**, 360 (15), 4093-4102.
36. Gudiña, E. J.; Rocha, V.; Teixeira, J. A.; Rodrigues, L. R., Antimicrobial and antiadhesive properties of a biosurfactant isolated from Lactobacillus paracasei ssp. paracasei A20. *Letters in Applied Microbiology* **2010**, 50 (4), 419-424.

CAPÍTULO 8 - ANTIOXIDANTES BASEADOS EM METAIS

8 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

8.1 ANTIOXIDANTES BASEADOS EM METAIS

Nos dias de hoje há uma grande importância no estudo dos antioxidantes, devido as descobertas sobre o efeito dos radicais livres no organismo. A oxidação é parte fundamental da vida aeróbica e do metabolismo humano, pois os radicais livres são produzidos naturalmente ou por disfunção biológica¹.

Os principais radicais livres envolvidos nesses processos são as espécies reativas de oxigênio (ROS), como o radical hidroxila (OH^\bullet), radical superóxido (O_2^\bullet), radical peroxila (ROO^\bullet), e as espécies reativas de nitrogênio (RNS), como o óxido nítrico (NO^\bullet). Quando esses radicais são produzidos em excesso causam efeitos prejudiciais e, conseqüentemente, diversas enfermidades, como Alzheimer, Parkinson e podem contribuir para o desenvolvimento do câncer^{2,3}. Assim, o excesso de radicais livres no organismo pode ser combatido pelo uso de antioxidantes.

Basicamente, um antioxidante é qualquer substância que, quando presente em baixa concentração comparada à do substrato oxidável, regenera o substrato ou previne significativamente a oxidação do mesmo¹ (como a oxidação de proteínas, carboidratos, lipídios e DNA)².

Uma série de estudos científicos vêm buscando antioxidantes eficazes para anular os efeitos oxidativos dos radicais livres. Um composto antioxidante eficaz, captura radicais livres, e, conseqüentemente, destroem os mesmos em muitos sítios celulares. Existem também, antioxidantes específicos para certos sítios².

Recentemente, a química inorgânica medicinal vem trazendo uma nova abordagem para o design de antioxidantes sintéticos a base de metais. Devido, a grande diversidade de complexos metálicos com diferentes estruturas e propriedades químicas, que possibilitam a construção de protetores efetivos para o estresse oxidativo. Ademais, esse tipo de composto pode ser modulado usando vários metais e ligantes³.

A combinação de duas porções redox ativas (íon metálico e ligante orgânico) encontrado em um complexo metálico é uma abordagem promissora

para encontrar agentes terapêuticos capazes de interagir com espécies biológicas reativas tóxicas, através de diferentes mecanismos. Este tipo de composto pode ser direcionado para regiões específicas hidrofílicas e/ou hidrofóbicas nos componentes celulares. E a sua capacidade de interagir com ROS, possibilita degradar radicais peróxidos, superóxido, e também inibir as reações de Fenton, permitindo a prevenção de processos carcinogênicos³.

Como exemplo, abordando o uso dos complexos metálicos nesse contexto da atividade antioxidante, QIU e colaboradores⁴ sintetizaram uma série de compostos de ferroceno contendo nitroxilo (2,2,6,6-tetrametil-piperidina-oxilo) ligado ao anel ciclopentadienilo por diferentes grupos, representados na FIGURA 105⁴. Cinco complexos foram sintetizados (nomeados 2-6 na figura) com o intuito de estudar a relação estrutura-atividade dos “linkers” presentes nas estruturas.

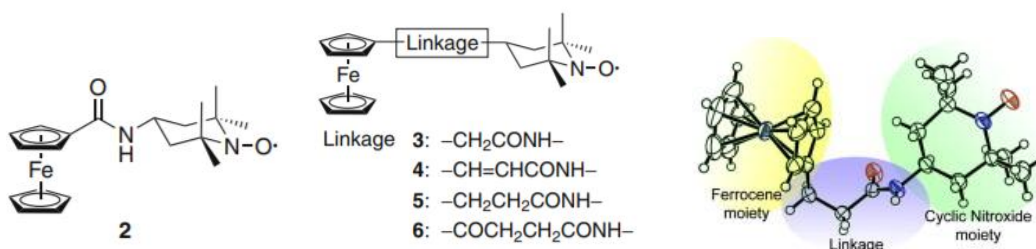


FIGURA 105 – ESTRUTURAS DOS COMPLEXOS COM FERROCENO E DIFERENTES LINKERS (DESIGNADOS 2-6).

FONTE: QIU E COLABORADORES⁴.

Os complexos 2-6 foram avaliados quanto a atividades *in vitro* de eliminação do ânion superóxido e radical hidroxila (Figura 105). Os resultados obtidos mostram elevadas atividades de eliminação do ânion superóxido em baixas concentrações para os complexos 3 e 5, com o valor IC_{50} ($\mu\text{mol L}^{-1}$) igual a 0,42 e 0,22, respectivamente. Os compostos foram investigados pela técnica de espectroeletroquímica e UV-VIS, e mostraram a dependência das características redox e da atividade antioxidante sobre a natureza do grupo conector do ferroceno com os radicais nitroxilo cíclicos. A diminuição do potencial redox do íon ferroceno/ferrocenium aumenta a capacidade antioxidante. Os autores sugerem que o ferroceno desempenha um papel significativo na atividade de eliminação de ROS pela transferência de elétrons⁴.

Liu e colaboradores⁵ sintetizaram complexos de rutênio(II) do tipo, $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{maip})](\text{ClO}_4)_2$ (maip= 2-(3-aminofenil)imidazol-1,10-fenantrolina) (**2a**) e $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{paip})](\text{ClO}_4)_2$ (paip= 2-(4-aminophenyl)imidazo-1,10-fenantrolina) (**2b**), (FIGURA 106) sendo esses ligantes inéditos. Os complexos foram submetidos ao ensaio de eliminação de radicais hidroxilo gerados pela reação de Fenton, e mostraram uma elevada atividade antioxidante. A razão de eliminação do radical OH^\bullet resultou em 63% para o complexo **1** e 61% para o complexo **2**, respectivamente. Os autores afirmam que os resultados obtidos foram satisfatórios para desenvolver novos agentes antioxidantes com potencial para a terapia de algumas enfermidades.

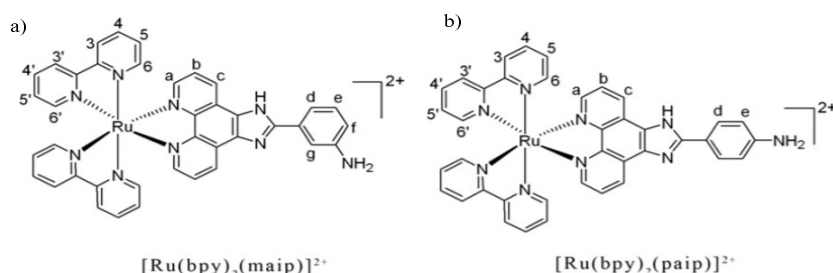


FIGURA 106 – COMPLEXOS DE RUTÊNIO CONTENDO LIGANTES MAIP (A) E PAIP (B) ⁵.
FONTE: LIU E COLABORADORES⁵

A Curcumina é um dos fitoquímicos biologicamente ativos, composto pela planta açafrão, e com característica de ligante para a química de coordenação. Dessa forma, Milaeva e colaboradores³ utilizaram a curcumina coordenada ao $\text{Cu}(\text{II})$ ³ (FIGURA 107). O complexo foi avaliado quanto ao seu potencial sequestrante do radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil), e apresentou potencial de 10 vezes maior do que a curcumina³.

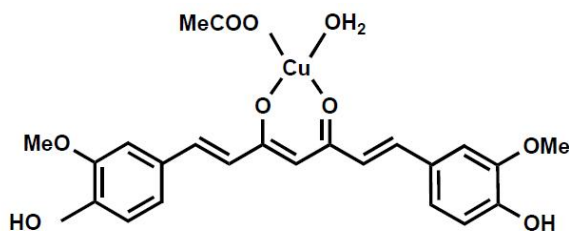


FIGURA 107 – COMPLEXO DE COBRE (II) COORDENADO AO LIGANTE CURCUMINA ³.
FONTE: MILAEVA E COLABORADORES³

8.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os complexos das séries catiônicas $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (**[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**) e $[\text{Ru}(k^1\text{S,S,N-S})(\text{ampy})(p\text{-cimen})]\text{PF}_6$ (**[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**), foram avaliados quanto a atividade antioxidante por três métodos: atividade de sequestro do radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil); determinação do poder de redução do íon ferro, FRAP (do inglês *Ferric Reducing Antioxidant Power*); e remoção do radical hidroxila (OH^\bullet).

8.2.1 Atividade de sequestro do radical DPPH

De acordo com Alves e colaboradores⁶, a molécula de DPPH é caracterizada como um radical livre estável, em virtude da deslocalização do elétron desemparelhado por toda a molécula. Esta deslocalização confere a esta molécula uma cor violeta, caracterizada por uma banda de absorção em etanol em cerca de 517 nm.

Este ensaio se baseia na medida da capacidade antioxidante de uma determinada substância em sequestrar o radical DPPH (FIGURA 108), reduzindo-o⁶.

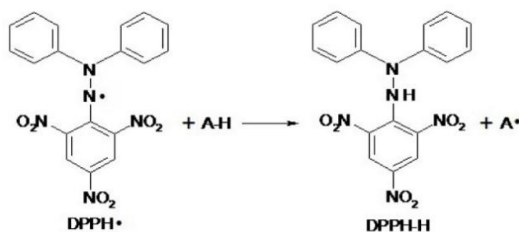


FIGURA 108 – MECANISMO DE REAÇÃO ENTRE O RADICAL DPPH• E UM ANTIOXIDANTE ATRAVÉS DA TRANSFERÊNCIA DE UM ÁTOMO DE HIDROGÊNIO. ⁷
 FONTE: OLIVEIRA E COLABORADORES. ⁷

O método de controle mais utilizado para essa metodologia é o decaimento da absorvância no comprimento de onda observado entre 515 a 528 nm, produzido pela adição do antioxidante a uma solução alcoólica do radical DPPH. Este método é considerado, do ponto de vista metodológico, um dos mais fáceis, precisos e reprodutivos na avaliação da atividade antioxidante⁶.

Dessa maneira, foi realizado o ensaio da atividade antioxidante *in vitro* de DPPH, para verificar a capacidade sequestrante do radical DPPH dos novos complexos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**, bem como dos seus ligantes na forma livre **mctz**, **mcbtz** e **dppf**.

Os compostos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, **mctz**, **mcbtz** e **dppf**, foram estudados nas concentrações de 0,1; 0,075; 0,05; 0,02; e 0,01 mmol L⁻¹, a porcentagem de remoção de DPPH dos complexos está compilada na TABELA 25, para o tempo de 60 min.

TABELA 25 – CAPACIDADE SEQUESTRANTE (%) DOS LIGANTES E COMPLEXOS DE RUTÊNIO FRENTE AO DPPH.

Concentração (mmol L ⁻¹)	Compostos (% remoção)				
	[5a]·PF₆	[5b]·PF₆	Hmctz	Hmcbtz	dppf
0,1	56,17 ± 2,30	15,04 ± 1,26	4,60 ± 0,13	54,38 ± 0,97	13,44 ± 1,19
0,075	47,33 ± 0,28	10,76 ± 0,96	3,5 ± 0,20	39,30 ± 0,22	10,20 ± 0,75
0,05	25,59 ± 2,28	8,41 ± 1,83	1,10 ± 0,37	29,40 ± 0,52	7,83 ± 0,80
0,02	21,41 ± 0,05	3,57 ± 0,89	0,68 ± 0,25	13,50 ± 0,22	7,32 ± 0,31
0,01	9,83 ± 0,16	2,42 ± 0,05	0,04 ± 0,06	10,84 ± 0,67	6,67 ± 0,62

Ambos os complexos, **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆**, demonstraram capacidade de remoção do radical DPPH. Porém, o maior potencial antioxidante foi demonstrado pelo complexo **[5a]·PF₆** em comparação com complexo **[5b]·PF₆**, especialmente em concentrações mais elevadas.

O aumento da concentração dos complexos e dos ligantes nos testes levaram a maior atividade antioxidante. O aumento de 471,4% foi encontrado quando a concentração do complexo **[5a]·PF₆** foi aumentada de 0,01 para 0,1 mmol.L⁻¹. Comportamento semelhante foi verificado com o complexo **[5b]·PF₆**, sendo observado um aumento de 621,4% nas mesmas condições de ensaio.

O ligante **Hmcbtz** apresentou capacidade de remoção de radicais DPPH considerável, com atividade muito semelhante à do complexo de **[5a]·PF₆**, em concentrações de 0,01 mmol L⁻¹ e 0,1 mmol L⁻¹. Por outro lado, o ligante **Hmctz** apresentou a menor capacidade de remoção de DPPH em todas as concentrações estudadas.

Foi realizado o monitoramento da banda do DPPH (517 nm) entre a reação do DPPH com o complexo **[5a]·PF₆**, na concentração de 0,1 mmol L⁻¹ para ambos, no tempo de 3600 segundos. A FIGURA 109, apresenta o espectro de

UV-vis do acompanhamento da banda. A partir do espectro pode-se observar a diminuição da banda de absorvância em 517 nm do DPPH, como consequência da remoção dos radicais pelo complexo, visualmente observado pela mudança de cor violeta para amarelo.

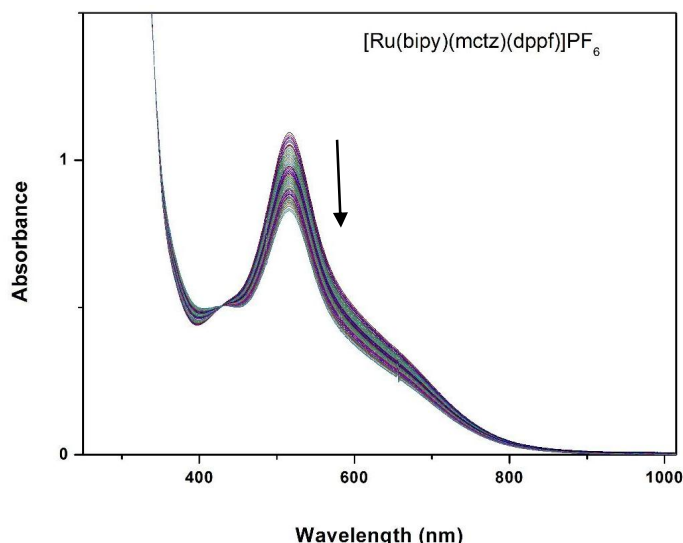


FIGURA 109 – ESPECTRO UV-VIS DO DPPH (0,1 Mmol.L⁻¹) NA PRESENÇA DO COMPLEXO **[5a]·PF₆** (0,1 Mmol.L⁻¹) DURANTE 3600 SEGUNDOS EM ETANOL, 25°C.

O EC₅₀ é a concentração mínima necessária para o antioxidante reduzir em 50% o DPPH inicial da reação, sendo calculado a partir da regressão linear da equação de reta ⁸. Para determinar o EC₅₀, dos complexos **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆** foi realizado uma curva que correlacionava as concentrações estudadas com a porcentagem da taxa de consumo/sequestro de DPPH (y). Essas curvas podem ser conferidas nas FIGURAS 110 e 111.

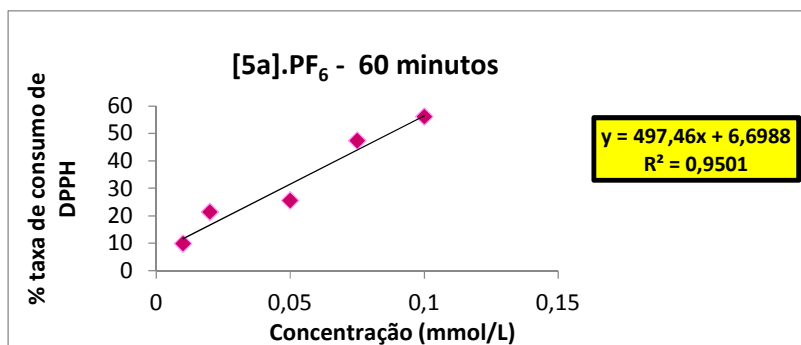


FIGURA 110 – GRÁFICO DA EQUAÇÃO DA RETA PARA A OBTENÇÃO DOS EC₅₀ DO COMPLEXO **[5a]PF₆**.

É possível observar que todas as curvas apresentaram um alto coeficiente de correlação (R^2), considerando que o comportamento permanece linear até 50%.

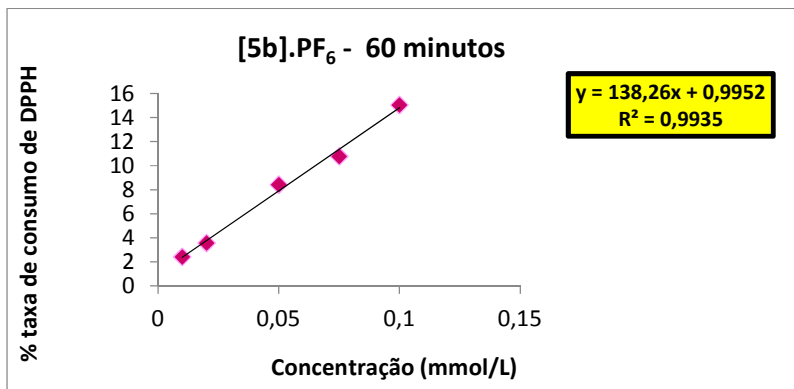


FIGURA 111 – GRÁFICO DA EQUAÇÃO DA RETA PARA OBTENÇÃO DOS EC₅₀ DO COMPLEXO [5b]PF₆.

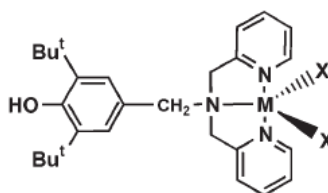
Os resultados obtidos para EC₅₀ estão representados na TABELA 26. Os valores de EC₅₀ ($\mu\text{mol L}^{-1}$) para os complexos [5a]·PF₆ e [5b]·PF₆ exibiram valores bem distintos. O complexo [5a]·PF₆ demonstrou melhor resultado de EC₅₀ = 88 $\mu\text{mol L}^{-1}$, sendo necessário menor quantidade mínima para reduzir em 50% do DPPH inicial da reação, mostrando uma característica ideal para um agente antioxidante.

TABELA 26 – VALORES OBTIDOS DE EC₅₀ (MMOL L⁻¹) PARA OS COMPLEXOS SINTETIZADOS E DA LITERATURA⁹.

Complexo	EC ₅₀ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)
[5a]·PF ₆	88
[5b]·PF ₆	354
⁹ [FeX ₂ L]	100
⁹ [CoX ₂ L]	230
⁹ [NiX ₂ L]	450
⁹ [MnX ₂ L]	70

Comparando os resultados obtidos neste trabalho com a literatura, Milaeva e colaboradores⁹, sintetizaram complexos do tipo [MX₂L] (X = Cl) (L= 2-picolil-amina com o antioxidante 2,6-di-terc-butilfenol) com diferentes metais como, Co, Ni e Fe (FIGURA 112), e, avaliaram esses complexos como antioxidantes pelo método do sequestro do radical DPPH, nas mesmas

concentrações estudados nesse trabalho. A partir da TABELA 26, pode ser observado que os valores de EC_{50} são próximos aos valores obtidos nesse trabalho. Por exemplo, o complexo **[5a]·PF₆** exibiu atividade semelhante ao complexo com Manganês, já o complexo **[5b]·PF₆** apresentou valor inferior ao complexo **[FeX₂L]** e **[CoX₂L]**, porém maior do que o complexo **[NiX₂L]**. Dessa forma, observa-se que os resultados apresentados neste trabalho para a série **[Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆** estão dentro dos valores de EC_{50} obtidos na literatura, ademais o complexo **[5a]PF₆** exibiu excelente resultado, inclusive superior a outros compostos reportados.



M= Co, Ni e Fe.

FIGURA 112 – REPRESENTAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPLEXOS DO TIPO **[MX₂L]** (X = Cl).

FONTE: MILAEVA E COLABORADORES⁹.

Os complexos **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆** foram avaliados inicialmente nas mesmas concentrações dos complexos **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆**, porém não apresentaram resultados satisfatórios, assim, decidiu-se utilizar outras concentrações, porém que mantivesse a proporção de 1:1 em relação ao DPPH, variando apenas a concentração do complexo em: 1; 0,6; 0,4; 0,2; e 0,1 mmol L⁻¹.

Foi observado na literatura¹⁰, que algumas reações no estudo da atividade do sequestro do radical DPPH com alguns compostos, podem apresentar comportamentos cinéticos distintos, sendo que algumas substâncias podem demorar mais que duas horas para completar a reação (cinética lenta). Nesse sentido, foi testado o ensaio da atividade de sequestro do radical DPPH para os complexos **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆** no tempo de 60 e 90 minutos, para as mesmas concentrações. Os resultados obtidos estão apresentados no gráfico em barras da FIGURA 113.

A atividade antioxidante do complexo **[6a]·PF₆** na leitura após 90 minutos foi 2,2 vezes superior à leitura com 60 minutos para a concentração 1 mmol L⁻¹. Para as concentrações de 0,6; 0,4 e 0,2 mmol L⁻¹ a atividade foi de 3,3 vezes maior do que o primeiro tempo. Assim, se o experimento tivesse sido realizado apenas no tempo de 60 minutos os resultados poderiam subestimar a capacidade antioxidante. Atenta-se para o fato de que a menor concentração apresentou valor similar a concentração dez vezes mais alta, sendo de 18% em 90 minutos.

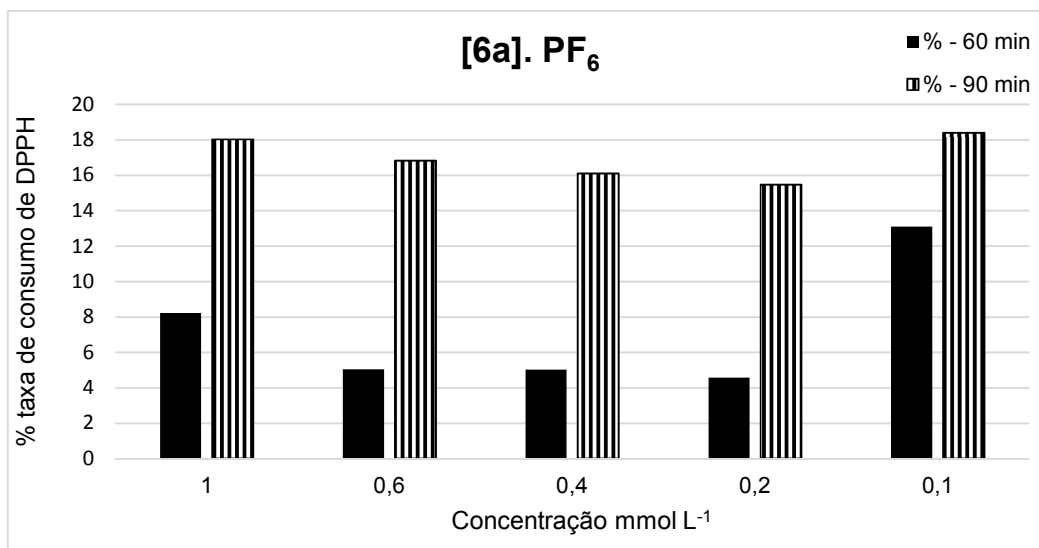


FIGURA 113 – PORCENTUAL DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO COMPLEXO **[6a]·PF₆** EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES E TEMPOS.

A atividade antioxidante do sequestro do radical DPPH do complexo **[6b]·PF₆**, também foi aumentada após 90 minutos de reação, conforme gráfico em barras da FIGURA 114. Sendo que na concentração 1 mmol L⁻¹, o aumento foi 1,16 vezes maior do que na leitura de 60 minutos. A concentração de 0,4 mmol L⁻¹ apresentou valor de maior atividade, sendo 1,58 vezes maior do que o primeiro tempo. Para este complexo foi observado que na concentração de 0,1 mmol L⁻¹, a atividade antioxidante foi a maior 18,2%, na remoção de 90 minutos.

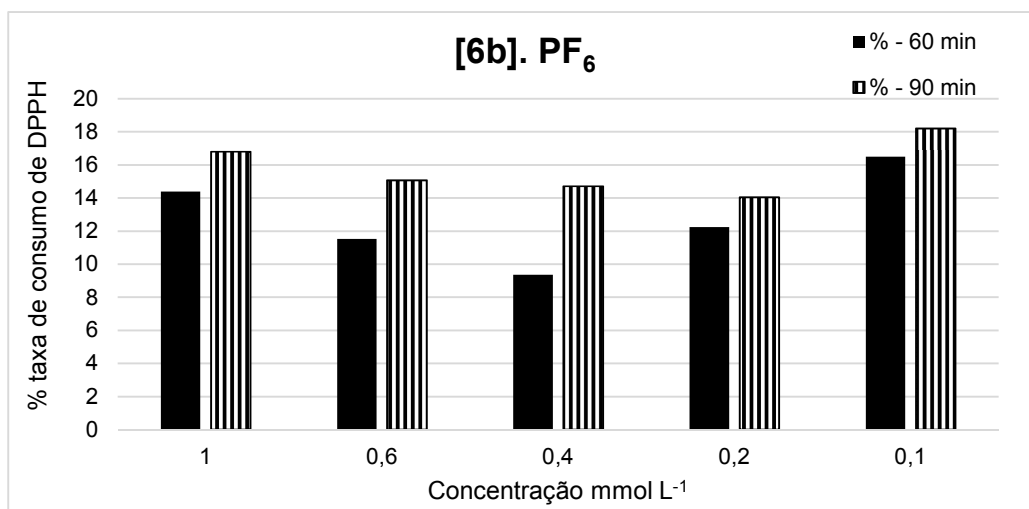


FIGURA 114 – PORCENTUAL DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO COMPLEXO **[6b]·PF₆** EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES E TEMPOS.

8.2.2 Poder antioxidante redutor férrico (FRAP)

O método FRAP (do inglês *-Ferric Reducing Antioxidant Power*) é uma alternativa desenvolvida para determinar a redução do ferro em fluidos biológicos e soluções aquosas de compostos puros. O ensaio consiste na redução do complexo férrico-tripiridiltriazina $[\text{Fe}(\text{TPTZ})]^{3+}$ ao complexo ferroso $[\text{Fe}(\text{TPZ})]^{2+}$, (TPTZ=2,4,6-tripiridil-s-triazina) na presença de um antioxidante (FIGURA 115). Quando a reação ocorre é observado a alteração da cor da reação (roxo-claro para roxo-forte) e o complexo formado por esta reação pode ser medido no comprimento de onda de 595 nm ¹¹. Quanto maior for a absorbância nas concentrações do composto estudado, maior será o potencial antioxidante desse composto.

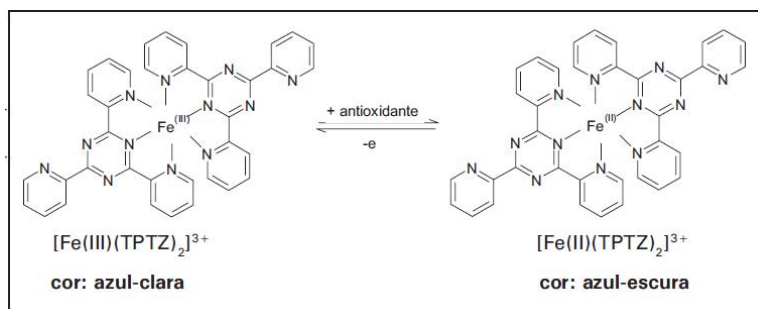


FIGURA 115 - REDUÇÃO DO COMPLEXO $[\text{Fe}(\text{III})(\text{TPZ})]^{3+}$ AO COMPLEXO FERROSO $[\text{Fe}(\text{II})(\text{TPZ})]^{3+}$

Assim, os complexos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**, foram avaliados quanto ao ensaio da atividade *in vitro* do poder antioxidante redutor férrico, nas concentrações: 1; 0,6; 0,4; 0,2; e 0,1 mmol L⁻¹.

Para a obtenção dos resultados foi realizado uma curva padrão de sulfato ferroso nas concentrações de 0,2; 0,5; 1,0; 1,5 e 2,0 mmol L⁻¹ e plotado as leituras de absorbância (595 nm) versus concentração de sulfato ferroso.

A partir da equação da reta ($y = 0,2653x - 0,0052$) foi adicionado o valor da absorbância em y e assim encontrado o valor de x, que resultou no número de mmol de eq. sulfato ferroso/ mL da amostra. O resultado foi multiplicado por 0,09 mL (diluição) e os resultados da atividade antioxidante são expressos em mmol mL⁻¹ de sulfato ferroso/mL (FIGURA 116).

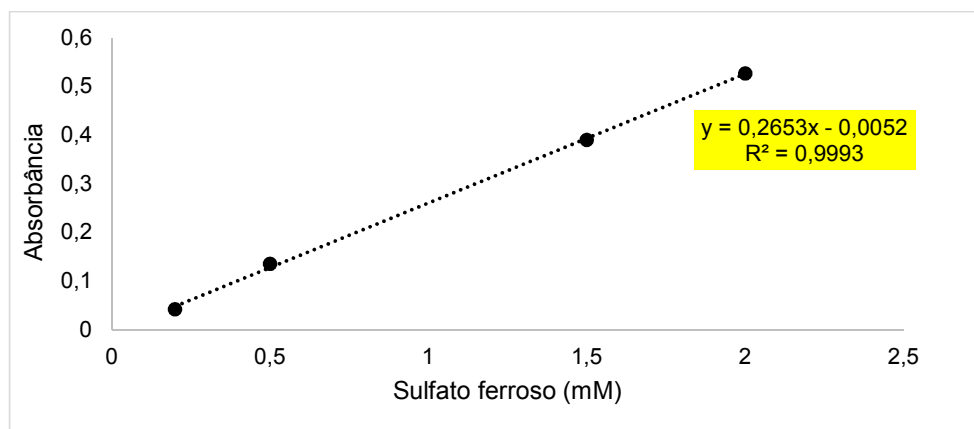


FIGURA 116 – GRÁFICO DA CURVA PADRÃO COM A EQUAÇÃO DA RETA DO SULFATO FERROSO (mMol)

Como representação do ensaio, as FIGURAS 117 a-d demonstram as colorações obtidas após a incubação das amostras. Notadamente não é possível determinar a atividade antioxidante dos compostos. A partir disso, no entanto, pode-se sugerir que os complexos **[6b]·PF₆** e **[5a]·PF₆** apresentaram coloração mais escura após o tempo de incubação, sendo possível predizer que os mesmos exibiram maior atividade.

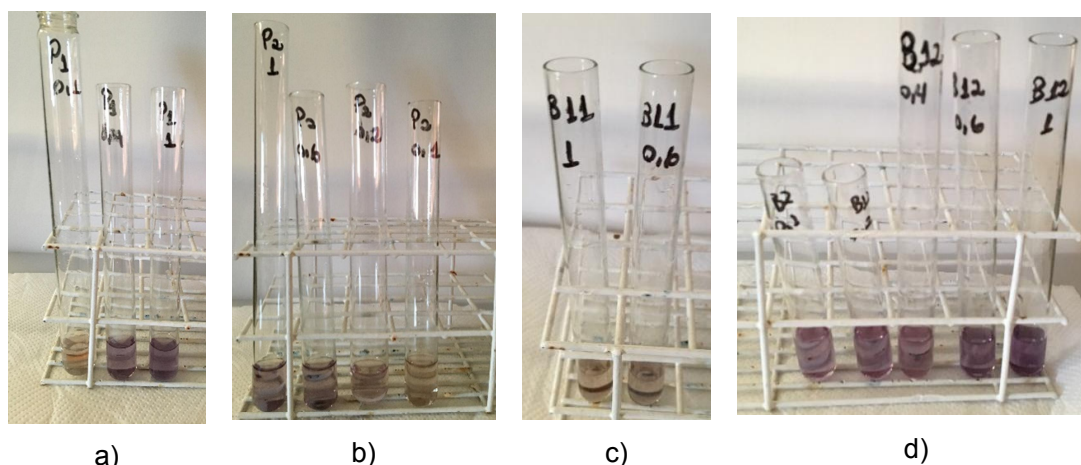


FIGURA 117 – ILUSTRAÇÃO DO ENSAIO DO PODER REDUTOR FÉRRICO PARA OS COMPOSTOS: A) $[5a] \cdot PF_6$ B) $[5b] \cdot PF_6$ C) $[6a] \cdot PF_6$ E D) $[6b] \cdot PF_6$ EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES.

Os resultados obtidos posteriormente as leituras em espectrofotometro desse ensaio estão representados na TABELA 27.

TABELA 27 – PODER ANTIOXIDANTE REDUTOR FÉRRICO (FRAP) PARA OS COMPLEXOS $[5a] \cdot PF_6$, $[5b] \cdot PF_6$, $[6a] \cdot PF_6$ e $[6b] \cdot PF_6$, MEDIDO POR mmol DE $FeSO_4$ eq/mL.

Concentração (mmol)	Complexos (mmol Fe^{2+} /mL)			
	$[5a] \cdot PF_6$	$[5b] \cdot PF_6$	$[6a] \cdot PF_6$	$[6b] \cdot PF_6$
1	11,0	8,7	1,5	18,3
0,6	8,7	3,8	0,8	12,5
0,4	7,5	2,9	0	9,0
0,2	5,9	2,3	0	1,5
0,1	2,0	1,0	0	1,0

Ambos os complexos, $[5a] \cdot PF_6$ e $[6b] \cdot PF_6$, demonstraram maior capacidade de poder antioxidante redutor férrico, conforme a TABELA 27. Porém, o maior potencial antioxidante foi demonstrado pelo complexo $[6b] \cdot PF_6$ (18,3 mmol Fe^{2+} /mL) em comparação com o complexo $[5a] \cdot PF_6$ (11,0 mmol Fe^{2+} /mL), na concentração de 1 mmol L^{-1} . No entanto, foi observado que nas concentrações de 0,2 mmol L^{-1} e 0,1 mmol L^{-1} , ocorreu maior atividade de FRAP para o complexo $[5a] \cdot PF_6$, com 5,9 e 2 mmol Fe^{2+} /mL comparado com 1,5 e 1 mmol Fe^{2+} /mL do complexo $[6b] \cdot PF_6$.

O aumento da concentração dos complexos $[5a] \cdot PF_6$, $[6b] \cdot PF_6$ e $[5a] \cdot PF_6$ no ensaio levaram a maior atividade antioxidante. O aumento de 552,5% foi encontrado quando a concentração do complexo $[5a] \cdot PF_6$ foi aumentada de 0,1

para 1 mmol L⁻¹. Comportamento semelhante foi verificado com o complexo **[5b]·PF₆**, tendo um aumento de 467,1% e para o complexo **[6b]·PF₆** um acréscimo de 1733,0% nas mesmas condições de ensaio.

Comparando-se os resultados entre as séries dos complexos, observa-se que para a série [Ru(bipy)(N-S)(dppf)]PF₆, o complexo **[5a]·PF₆**, contendo o ligante mctz, apresentou valores maiores de atividade de FRAP: 11,0; 8,7; 7,5; 6,0 e 2 mmol Fe²⁺/mL, do que o complexo **[5b]·PF₆**, o qual apresentou valores de 8,7; 3,8; 3,0; 2,3 e 1 mmol Fe²⁺/mL. Estes resultados sugerem que o ligante N-S influencia a atividade, visto que a diferença nas séries dos complexos é dada por eles.

Para a série [Ru(κ^1 -S,N-S)(ampy)(η^6 -*p*-cimeno)]PF₆, dos complexos **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆** foi observado atividade inversa sobre a influência do ligante N-S, pois o complexo **[6b]·PF₆** contendo o ligante mcbtz, exibiu valores em mmol Fe²⁺/mL maiores de FRAP, 18,3; 12,5; 9,0; 1,5 e 1 nas concentrações estudadas (1; 0,6; 0,4; 0,2; e 0,1 mmol L⁻¹) do que o complexo **[6a]·PF₆** (1,5 e 0,8 mmol Fe²⁺/mL), sendo que nas concentrações de 0,4 a 0,1 mmol L⁻¹, o composto não apresentou atividade do poder redutor férrico relevante.

Assim, com os ensaios de FRAP nota-se que os complexos foram capazes de doar elétrons e reduzir o Fe (III) a Fe (II).

De acordo com a literatura^{6, 12}, pode-se correlacionar o uso de técnicas eletroquímicas, como a voltametria cíclica, com a capacidade antioxidante de compostos. Assim, comparando os valores obtidos dos complexos **[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆** nos métodos de remoção de DPPH e poder redutor férrico (FRAP), em relação aos seus potenciais de oxidação (TABELA 28), pode-se observar que os mesmos apresentam pequena diferença de potenciais para ser atribuído a atividade antioxidante obtida.

TABELA 28 – VALORES OBTIDOS DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE NOS MÉTODOS FRAP E DPPH COMPARADOS COM O POTENCIAL DE OXIDAÇÃO DOS COMPLEXOS.

Complexo	E _{pa} (V)	FRAP (%)	DPPH (mmol Fe ²⁺ /mL)
[5a]·PF₆	0,71	11,05	56,1
[5b]·PF₆	0,73	8,7	15,0

8.2.3 Poder de remoção do radical hidroxila (OH^\bullet)

Os complexos **[5a]·PF₆**, **[5b]·PF₆**, **[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**, foram avaliados quanto ao ensaio da atividade antioxidante *in vitro* do poder de remoção do radical hidroxila (OH^\bullet), nas concentrações 0,5; 0,25; 0,125; 0,062; e 0,031 mmol L⁻¹.

Os resultados obtidos por meio desse ensaio estão representados graficamente na FIGURA 118.

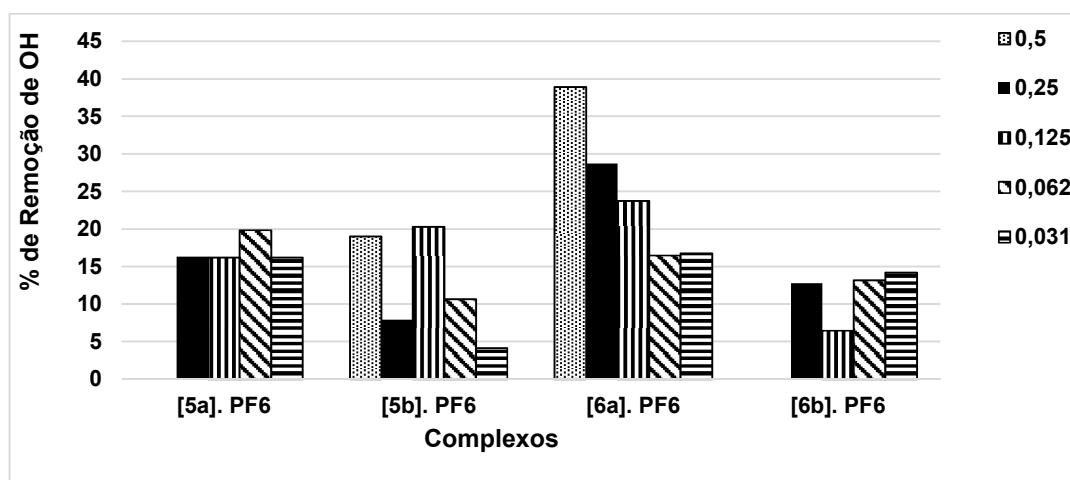


FIGURA 118 – GRÁFICO DA PORCENTAGEM DE REMOÇÃO DE RADICAIS HIDROXILA POR CONCENTRAÇÃO ESTUDADA PARA CADA COMPLEXO.

O complexo **[6a]·PF₆** apresentou aumento da atividade antioxidante com o aumento da concentração. Este complexo exibiu o melhor poder de remoção do radical hidroxila, com 38,8% na concentração de 0,5 mmol L⁻¹. No entanto, os outros complexos não apresentaram linearidade com o aumento da concentração.

Os complexos **[5a]·PF₆** e **[6b]·PF₆** apresentaram melhores resultados de poder de remoção do radical OH^\bullet na menor concentração estudada (0,031 mmol L⁻¹), com valores de 16,17% e 14,19 %, respectivamente. Já o complexo **[5b]·PF₆** exibiu melhor resultado em 0,125 mmol L⁻¹ com remoção de 20,27% de radical OH^\bullet .

A partir dos resultados obtidos verificou-se que o complexo **[6a]·PF₆** apresentou melhor resultado na maior concentração, porém comparando com a

concentração de $0,031\text{mmolL}^{-1}$ (16 vezes menor) foi observado que os resultados são similares aos dos complexos **[5a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**.

REFERENCIAS

1. Barreiros, A. L. B. S.; David, J. M.; David, J. P., Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova* **2006**, 29, 113-123.
2. Sindhi, V.; Gupta, V.; Sharma, K.; Bhatnagar, S.; Kumari, R.; Dhaka, N., Potential applications of antioxidants – A review. *Journal of Pharmacy Research* **2013**, 7 (9), 828-835.
3. R Milaeva, E., *Metal-Based Antioxidants - Potential Therapeutic Candidates for Prevention the Oxidative Stress - Related Carcinogenesis: Mini-Review*. 2011; Vol. 11, p 2703-13.
4. Qiu, X.; Zhao, H.; Lan, M., Novel ferrocenyl nitroxides: Synthesis, structures, electrochemistry and antioxidative activity. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, 694 (24), 3958-3964.
5. Liu, Y.-J.; Zeng, C.-H.; Huang, H.-L.; He, L.-X.; Wu, F.-H., Synthesis, DNA-binding, photocleavage, cytotoxicity and antioxidant activity of ruthenium (II) polypyridyl complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (2), 564-571.
6. Alves, C. Q.; David, J. M.; David, J. P.; Bahia, M. V.; Aguiar, R. M., Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. *Química Nova* **2010**, 33, 2202-2210.
7. OLIVEIRA, G. L. S., Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH": estudo de revisão. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* **2015**, 17, 36-44.
8. Harinath, Y.; Kumar Reddy, D. H.; Kumar, B. N.; Apparao, C.; Sessaiah, K., Synthesis, spectral characterization and antioxidant activity studies of a bidentate Schiff base, 5-methyl thiophene-2-carboxaldehyde-carbohydrazone and its Cd(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy* **2013**, 101, 264-72.
9. Milaeva, E. R.; Shpakovsky, D. B.; Gracheva, Y. A.; Orlova, S. I.; Maduar, V. V.; Tarasevich, B. N.; Meleshonkova, N. N.; Dubova, L. G.; Shevtsova, E. F., Metal complexes with functionalised 2,2'-dipicolylamine ligand containing an antioxidant 2,6-di-tert-butylphenol moiety: synthesis and biological studies. *Dalton Trans* **2013**, 42 (19), 6817-28.
10. Brand-Williams, W.; Cuvelier, M.-E.; Berset, C., Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology* **1995**, 28 (1), 25-30.
11. Sucupira, N. R.; da Silva, A. B.; Pereira, G.; da Costa, J. N., Métodos para determinação da atividade antioxidante de frutos. *Journal of Health Sciences* **2015**, 14 (4).
12. Chevion, S.; Roberts, M. A.; Chevion, M., The use of cyclic voltammetry for the evaluation of antioxidant capacity. *Free radical biology & medicine* **2000**, 28 (6), 860-70.

CAPÍTULO 9 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Complexos de rutênio(II) contendo ligantes tiazolinas vem sendo alvo de investigação em nosso laboratório nos últimos 6 anos. Juntamente com ligantes fosfínicos essas espécies têm sido estudadas tanto do ponto de vista de síntese e estrutura, quanto da reatividade e catálise, comportamento eletroquímico, cálculos teóricos e como agentes biológicos no combate a diversas enfermidades (bactérias, estresse oxidativo, câncer e tuberculose). Recentemente, iniciou-se a investigação de complexos de rutênio-areno com e sem ligantes fosfínicos em estudos de atividade antitumoral, antituberculose e antibacteriana.

Neste trabalho, foram sintetizados doze complexos de rutênio(II) inéditos (contendo ligantes tiazolinas, e como co-ligantes diferentes ligantes fosfínicos), pertencentes às séries $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ ($\text{P}\{p\text{-tol}\}$: tri(*p*-toluil)fosfina) (**1a** e **1b**); $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})]$ (P-P : dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano), dppf (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno) e dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano)) (**2a**, **2b**, **3a**, **3b**, **4a** e **4b**); $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (bipy: 2,2-bipiridina) (**[5a]·PF₆** e **[5b]·PF₆**) e de ligantes não-fosfínicos complexos rutênio-areno, $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{ampy})]\text{PF}_6$ (ampy: 2-aminometil piridina) (**[6a]·PF₆** e **[6b]·PF₆**). Os complexos foram sintetizados adequadamente utilizando as rotas sintéticas descritas nesse trabalho, apresentando bons rendimentos e alto grau de pureza, que puderam ser comprovados por meio dos dados obtidos através das técnicas espectroscópicas e analíticas adotadas para a caracterização.

As análises de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e ^1H , espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, condutividade, voltametria cíclica, espectrometria de massas, difração de raios X e análise elementar foram úteis na identificação estrutural dos compostos e mostraram que os ligantes estavam coordenados ao centro metálico da forma proposta.

A série obtida $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{P}\{p\text{-tol}\}_3)_2]$ tem similaridade com complexos monofosfínicos $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{PPh}_3)_2]$ recentemente publicados neste grupo. Com base nisso, a caracterização e a proposta estrutural encontra-se condizente com a literatura.

Os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{P-P})](\text{P-P} = \text{dppe}, \text{dppf} \text{ e } \text{dppp})$ seguem uma relação bem estabelecida quanto ao anel quelato formado com o rutênio e seus respectivos deslocamentos químicos na RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. A caracterização dos compostos de coordenação por ressonância magnética nuclear de hidrogênio foi de suma importância para a formulação estrutural dos complexos obtidos. Os espectros de RMN de ^1H para os complexos $[\text{Ru}(\text{N-S})_2(\text{dppp})]$ e $[\text{Ru}(\text{mctz})_2(\text{dppf})]$ demonstraram a coordenação dos ligantes mctz^- e mcbtz^- ao íon metálico.

Os voltamogramas cíclicos dos complexos **1a**, **1b**, **2a** e **2b** mostraram a presença de um processo reversível e monoelétrônico, atribuído ao par redox $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$, bem como evidenciando a relação entre a basicidade e os potenciais de redução.

Os complexos **3a** e **3b** apresentaram dois processos redox, sendo o primeiro atribuído ao par redox $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}$ (menor potencial) e o segundo processo referente ao par redox $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$ (maior potencial). O primeiro processo deve-se a presença do ligante não inocente, dppf (ligante bifosfínico contendo íon metálico Fe).

Os complexos da série $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ foram devidamente caracterizados e estudados (esses resultados foram publicados recentemente pelo nosso grupo de pesquisa). Conforme mencionado acima, o comportamento eletroquímico desses compostos foi estudado por voltametria cíclica. Esses estudos revelaram a presença de dois processos redox, o primeiro centrado no Fe^{2+} e o segundo, no Ru^{2+} . A atribuição desse comportamento eletroquímico foi baseada em estudos espectroeletroquímica UV-Vis e DFT (do Inglês, Density Functional Theory). Os cálculos DFT demonstraram que os orbitais HOMO para os dois complexos têm contribuição majoritária do cátion Fe^{2+} . Por outro lado, para o complexo precursor, o HOMO possui maior participação do cátion Ru^{2+} . O estudo por espectroeletroquímica UV-Vis foi de suma importância para o esclarecimento dos processos eletroquímicos. O complexo precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$ e o ligante dppf também foram investigados para auxiliar no estudo desses compostos.

Os complexos da série $[\text{Ru}(k^1\text{-S,N-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{PF}_6$ representam um novo alvo de interesse para esse grupo pesquisa, pois são

compostos relevantes dentro de aplicações de catálise, reatividade e atividade biológico. Esses complexos foram preliminarmente caracterizados e estudos preliminares de voltametria cíclica foram realizados. No entanto, a ampliação dessa nova série, bem como a utilização de outras técnicas de caracterização se faz necessária.

Em relação aos testes biológicos desenvolvidos foi observado que os complexos neutros não apresentaram atividade mínima inibitória contra as cepas de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Contudo, os complexos catiônicos das séries $[\text{Ru}(\text{N-S})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(k^1\text{-S})(\text{ampy})(\eta^6\text{-p-cimeno})]\text{PF}_6$ demonstraram atividade promissora frente aos testes antibacterianos e antioxidantes.

O complexo **[5a]·PF₆** apresentou melhor resultado frente às cepas de bactérias *S. epidermidis* no ensaio de MIC e foi o único composto que apresentou atividade bactericida (MBC). O complexo **[6b]·PF₆** apresentou melhor resultado de MIC contra cepas de *S. aureus*. Além disso, as porcentagens de inibição de crescimento microbiano mostraram-se coerentes com os resultados obtidos.

Os resultados obtidos no método de disco de difusão para os complexos puderam ser correlacionados com os resultados de MIC. Contudo, foi observado que o método MIC é um ensaio mais preciso. No ensaio de disco de difusão, o complexo que apresentou maior halo de inibição para as cepas de *S. aureus* (6538) e *S. aureus* (25923) foi o **[6b]·PF₆**, com $16,07 \pm 1$ mm e $13,8 \pm 1$ mm de inibição. Já para as cepas de *S. epidermidis*, foi o complexo **[5a]·PF₆**, com $12,34 \pm 0,64$ mm de inibição bacteriana.

No ensaio de time-kill, o complexo **[5b]·PF₆** apresentou excelente resultado nos tempos estudados, sendo que em 4,5h de interação, este complexo inibiu 99,99% das células bacterianas.

A respeito dos três métodos de atividade antioxidante *in vitro*, cabe destacar que cada método visa a atividade antioxidante de maneiras distintas, na tentativa de busca por compostos ativos que previnam o ataque de radicais livres. Cada método possui particularidades, assim como cada complexo aqui estudado apresenta estrutura diferenciada, podendo interferir na quantidade de radicais livres por mecanismos diferentes. Por consequência dos diversos tipos

de radicais, bem como a ação desses, faz-se necessário o estudo por vários métodos.

Cabe ressaltar que, embora alguns complexos estudados tenham uma atividade antioxidante baixa, estes podem desempenhar funções biológicas importantes em meio biológico. Os resultados preliminares abrem uma nova perspectiva para o uso dos complexos de rutênio como compostos antioxidantes, visando a prevenção de doenças decorrentes do estresse oxidativo.

9.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Como mencionado anteriormente, o interesse do nosso grupo se voltou para complexos do tipo rutênio-areno, para aplicação tanto em catálise como em testes biológicos. Dessa forma, o grupo de pesquisa planeja continuar a preparação e estudo de complexos com fórmula geral $[\text{Ru}(k^1\text{-S-NS})(\text{N-N})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]\text{X}$, variando os ligantes N-S, N-N, o contra-íon e a natureza do ligante areno, com o propósito de se avaliar o efeito de diversos ligantes na atividade biológica, bem como a solubilidade em água e solventes orgânicos polares e apolares. Serão utilizados ligantes N-S e N-N que permitam a formação de ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares e de ligantes que previnam a formação de tais ligações. Além disso, aprofundar o estudo do comportamento eletroquímicos desses compostos, uma vez que as propriedades eletroquímicas podem desempenhar papel importante na atividade biológica, influenciando o mecanismo de ação de tais compostos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS - CAPÍTULO 1

1. Bertrand, B.; Casini, A., A golden future in medicinal inorganic chemistry: the promise of anticancer gold organometallic compounds. *Dalton Transactions* **2014**, 43 (11), 4209-4219.
2. Barry, N. P. E.; Sadler, P. J., Exploration of the medical periodic table: towards new targets. *Chemical Communications* **2013**, 49 (45), 5106-5131.
3. Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G.; Zoroddu, M. A., Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 284, 329-350.
4. Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T., Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* **1965**, 205 (4972), 698-699.
5. Wong, E.; Giandomenico, C. M., Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chem. Rev.* **1999**, 99 (9), 2451-2466.
6. Zhang, C. X.; Lippard, S. J., New metal complexes as potential therapeutics. *Current Opinion in Chemical Biology* **2003**, 7 (4), 481-489.
7. Gasser, G.; Metzler-Nolte, N., The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology* **2012**, 16 (1-2), 84-91.
8. Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Arion, V. B.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K., Antitumour metal compounds: more than theme and variations. *Dalton Transactions* **2008**, 0 (2), 183-194.
9. Shriver, D. F.; Atkins, P. W.; Langford, C. H., *Química inorgánica*. Reverté: 1998.
10. Serment-Guerrero, J.; Cano-Sanchez, P.; Reyes-Perez, E.; Velazquez-Garcia, F.; Bravo-Gomez, M. E.; Ruiz-Azuara, L., Genotoxicity of the copper antineoplastic coordination complexes casiopeinas®. *Toxicology in Vitro* **2011**, 25 (7), 1376-1384.
11. Beraldo, H., Tendências atuais e as perspectivas futuras da química inorgânica. *Ciência e Cultura* **2011**, 63, 29-32.
12. Thompson, K. H.; Orvig, C., Design of vanadium compounds as insulin enhancing agents. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2000**, (17), 2885-2892.
13. Markowska, A.; Kasprzak, B.; Jaszczynska-Nowinka, K.; Lubin, J.; Markowska, J., Noble metals in oncology. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)* **2015**, 19 (4), 271-5.
14. Brabec, V.; Nováková, O., DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* **2006**, 9 (3), 111-122.
15. (a) Allardyce, C. S.; Dyson, P. J., Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. *Platinum Metals Review* **2001**, 45 (2), 62-69; (b) Kamatchi, T. S.; Chitrapriya, N.; Lee, H.; Fronczek, C. F.; Fronczek, F. R.; Natarajan, K., Ruthenium(II)/(III) complexes of 4-hydroxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid with PPh₃/AsPh₃ as co-ligand: Impact of oxidation state and co-ligands on anticancer activity in vitro. *Dalton Transactions* **2012**, 41 (7), 2066-2077.

16. Antonarakis, E. S.; Emadi, A., Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? *Cancer chemotherapy and pharmacology* **2010**, *66* (1), 1-9.
17. Levina, A.; Mitra, A.; Lay, P. A., Recent developments in ruthenium anticancer drugs. *Metallomics : integrated biometal science* **2009**, *1* (6), 458-70.
18. Clarke, M. J.; Bitler, S.; Rennert, D.; Buchbinder, M.; Kelman, A. D., Reduction and Subsequent Binding of Ruthenium Ions Catalyzed by Subcellular Components. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1980**, *12* (1), 79-87.
19. Sava, G.; Clerici, K.; Capozzi, I.; Cocchietto, M.; Gagliardi, R.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Perbellini, A., Reduction of lung metastasis by ImH[trans-RuCl₄(DMSO)Im]: mechanism of the selective action investigated on mouse tumors. *Anticancer Drugs* **1999**, *10* (1), 129-38.
20. Kostova, I., Ruthenium complexes as anticancer agents. *Current medicinal chemistry* **2006**, *13* (9), 1085-107.
21. Bergamo, A.; Gaiddon, C.; Schellens, J. H. M.; Beijnen, J. H.; Sava, G., Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2012**, *106* (1), 90-99.
22. Keppler, B. K.; Berger, M. R.; Heim, M. E., New tumor-inhibiting metal complexes. *Cancer Treatment Reviews* **1990**, *17* (2-3), 261-277.
23. Betz, A.; Yu, L.; Reiher, M.; Gaumont, A.-C.; Jaffrès, P.-A.; Gulea, M., (N,N) vs. (N,S) chelation of palladium in asymmetric allylic substitution using bis(thiazoline) ligands: A theoretical and experimental study. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693* (15), 2499-2508.
24. Garbarczyk, J.; Kamyszek, G.; Boese, R., Crystal structure and conformational analysis of 2-thioamide derivatives of thiazole. *Journal of Molecular Structure* **1999**, *479* (1), 21-30.
25. Souza, M. V. N. d.; Almeida, M. V. d., Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. *Química Nova* **2003**, *26*, 366-372.
26. Souza, M. V. N. d.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R., Métodos de obtenção e aplicações sintéticas de tiazóis, uma importante classe de compostos heterocíclicos. *Química Nova* **2005**, *28*, 78-83.
27. Raper, E. S., Complexes of heterocyclic thione donors. *Coordination Chemistry Reviews* **1985**, *61*, 115-184.
28. Lobana, T. S.; Kaur, P.; Kaur, A.; Butcher, R. J., Metal Derivatives of Heterocyclic-2-thiones: Crystal Structures of [Bis(diphenylphosphanyl)propane][bis(pyrimidine-2-thiolato)]ruthenium(II) and [Bis(diphenylphosphanyl)methane][bis(pyridine-2-thiolato)]ruthenium(II). *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **2012**, *638* (1), 195-200.
29. Akrivos, P. D., Recent studies in the coordination chemistry of heterocyclic thiones and thionates. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, *213*, 181-210.
30. Chattopadhyay, S. K.; Ghosh, S., A study of Ru(II) complexes of some selected N□S donors. *Inorganica Chimica Acta* **1987**, *131* (1), 15-20.
31. Appelt, P.; Fagundes, F. D.; Facchin, G.; Gabriela Kramer, M.; Back, D. F.; Cunha, M. A. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; de Araujo, M. P., Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolinates as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, *436*, 152-158.
32. Akrivos, P. D., Recent studies in the coordination chemistry of heterocyclic thiones and thionates. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, *213* (1), 181-210.

33. Raper, E. S.; Jordan, B. M.; Creighton, J. R., Thermal analysis of heterocyclic thione donor complexes. Part V. Nickel(II) complexes of imidazolidine-2-thione. *Thermochimica Acta* **1983**, *65* (1), 135-141.
34. Raper, E. S.; Britton, A. M.; Creighton, J. R., Thermal analysis of heterocyclic thione donor complexes. *Thermochimica Acta* **1989**, *146*, 241-249.
35. Kuciński, K.; Hreczycho, G., Ruthenium-catalyzed hydrosilylation of C=N bond in benzothiazole. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *846*, 321-325.
36. Azam, M. A.; Suresh, B., Biological Activities of 2-Mercaptobenzothiazole Derivatives: A Review. *Scientia Pharmaceutica* **2012**, *80* (4), 789-823.
37. Ozturk, I. I.; Metsios, A. K.; Filimonova-Orlova, S.; Kourkouvelis, N.; Hadjikakou, S. K.; Manos, M.; Tasiopoulos, A. J.; Karkabounas, S.; Milaeva, E. R.; Hadjiliadis, N., Study on single crystal structure of the antimony(III) bromide complex with 3-methyl-2-mercaptobenzothiazole and biological activity of some antimony(III) bromide complexes with thioamides. *Medicinal Chemistry Research* **2012**, *21* (11), 3523-3531.
38. Ozturk, I. I.; Hadjikakou, S. K.; Hadjiliadis, N.; Kourkouvelis, N.; Kubicki, M.; Baril, M.; Butler, I. S.; Balzarini, J., Synthesis, Structural Characterization, and Biological Studies of New Antimony(III) Complexes with Thiones. The Influence of the Solvent on the Geometry of the Complexes. *Inorganic Chemistry* **2007**, *46* (21), 8652-8661.
39. Ozturk, I.; Filimonova, S.; Hadjikakou, S. K.; Kourkouvelis, N.; Dokorou, V.; Manos, M. J.; Tasiopoulos, A. J.; Barsan, M. M.; Butler, I. S.; Milaeva, E. R.; Balzarini, J.; Hadjiliadis, N., Structural Motifs and Biological Studies of New Antimony(III) Iodide Complexes with Thiones. *Inorganic Chemistry* **2010**, *49* (2), 488-501.
40. Basiak, D.; Ziemkowska, W.; Socha, P.; Dobrzycki, Ł.; Ochal, Z.; Pindelska, E., Coordination modes of 2-mercapto-1,3-benzothiazolate in gallium and indium complexes. *Journal of Coordination Chemistry* **2017**, *70* (9), 1528-1535.
41. Von Poelhsitz, G.; Bogado, A. L.; Lião, L. M.; Ferreira, A. G.; Castellano, E. E.; Ellena, J.; Batista, A. A., Dependence of the product on the P-P ligand in reactions of [RuCl₃(NO)(P-P)] complexes (P-P = aromatic diphosphines) with 2-mercaptopyridine. *Polyhedron* **2010**, *29* (1), 280-287.
42. (a) Bergamini, F. R. G.; Abbehausen, C.; Magalhães, A.; Lustri, W. R.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Corbi, P. P., Synthesis, spectroscopic studies, and preliminary antibacterial assays of a palladium(II) complex with 2-mercaptothiazoline. *Journal of Coordination Chemistry* **2011**, *64* (17), 3092-3101; (b) Tang, X.-Y.; Li, H.-X.; Chen, J.-X.; Ren, Z.-G.; Lang, J.-P., Synthetic and structural chemistry of groups 11 and 12 metal complexes of the zwitterionic ammonium thiolate ligands. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252* (18), 2026-2049.
43. Corrêa, R. S.; da Silva, M. M.; Graminha, A. E.; Meira, C. S.; Santos, J. A. F. d.; Moreira, D. R. M.; Soares, M. B. P.; Von Poelhsitz, G.; Castellano, E. E.; Bloch Jr, C.; Cominetti, M. R.; Batista, A. A., Ruthenium(II) complexes of 1,3-thiazolidine-2-thione: Cytotoxicity against tumor cells and anti-Trypanosoma cruzi activity enhanced upon combination with benznidazole. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2016**, *156*, 153-163

REFERÊNCIAS - CAPÍTULO 3

1. Millar, S., Tips and Tricks for the Lab: Air-Sensitive Techniques (2). <http://www.chemistryviews.org> **2013**.
2. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D., Purification of Laboratory Chemicals (4th Edition). Elsevier: 1997.
3. M. J. Frisch, G. W. T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, , Gaussian 03. *Revision D.01 Wallingford CT, 2004*.
4. Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y., Generalized gradient approximation for the exchange-correlation hole of a many-electron system. *Physical Review B* **1996**, 54 (23), 16533-16539.
5. Schuchardt, K. L.; Didier, B. T.; Elsethagen, T.; Sun, L.; Gurumoorthi, V.; Chase, J.; Li, J.; Windus, T. L., Basis Set Exchange: A Community Database for Computational Sciences. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2007**, 47 (3), 1045-1052.
6. da Silva, J. P.; Caetano, F. R.; Cavarzan, D. A.; Fagundes, F. D.; Romualdo, L. L.; Ellena, J.; Jaworska, M.; Lodowski, P.; Barison, A.; de Araujo, M. P., fac-/mer-[RuCl₃(NO)(P-N)] (P-N = [o-(N,N-dimethylamino)phenyl]diphenylphosphine): Synthesis, characterization and DFT calculations. *Inorganica Chimica Acta* **2011**, 373 (1), 8-18.
7. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D.
8. Balouiri, M.; Sadiki, M.; Ibsouda, S. K., Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis* **2016**, 6 (2), 71-79.
9. Silva, S. M.; Abe, S. Y.; Murakami, F. S.; Frensch, G.; Marques, F. A.; Nakashima, T., Essential Oils from Different Plant Parts of *Eucalyptus cinerea* F. Muell. ex Benth. (Myrtaceae) as a Source of 1,8-Cineole and Their Bioactivities. *Pharmaceuticals* **2011**, 4 (12), 1535-1550.
10. Sengupta, P.; Ghosh, S.; Mak, T. C. W., A new route for the synthesis of bis(pyridine dicarboxylato)bis(triphenylphosphine) complexes of ruthenium(II) and X-ray structural characterisation of the biologically active trans-[Ru(PPh₃)₂(L¹H)₂] (L¹H₂=pyridine 2,3-dicarboxylic acid). *Polyhedron* **2001**, 20 (9-10), 975-980.
11. Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L., *Microbiologia*. ARTMED: 2004.
12. Gudiña, E. J.; Rocha, V.; Teixeira, J. A.; Rodrigues, L. R., Antimicrobial and antiadhesive properties of a biosurfactant isolated from *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* A20. *Letters in Applied Microbiology* **2010**, 50 (4), 419-424.
13. Sejas, L. M.; Silbert, S.; Reis, A. O.; Sader, H. S., Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* **2003**, 39, 27-35.
14. Allardyce, C. S.; Dyson, P. J.; Ellis, D. J.; Salter, P. A.; Scopelliti, R., Synthesis and characterisation of some water soluble ruthenium(II)-arene complexes and an investigation of their antibiotic and antiviral properties. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 668 (1-2), 35-42.

15. Lam, P. L.; Lu, G. L.; Hon, K. M.; Lee, K. W.; Ho, C. L.; Wang, X.; Tang, J. C. O.; Lam, K. H.; Wong, R. S. M.; Kok, S. H. L.; Bian, Z. X.; Li, H.; Lee, K. K. H.; Gambhari, R.; Chui, C. H.; Wong, W. Y., Development of ruthenium(II) complexes as topical antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Dalton Transactions* **2014**, 43 (10), 3949-3957.
16. Milaeva, E. R.; Shpakovsky, D. B.; Gracheva, Y. A.; Orlova, S. I.; Maduar, V. V.; Tarasevich, B. N.; Meleshonkova, N. N.; Dubova, L. G.; Shevtsova, E. F., Metal complexes with functionalised 2,2'-dipicolylamine ligand containing an antioxidant 2,6-di-tert-butylphenol moiety: synthesis and biological studies. *Dalton Trans* **2013**, 42 (19), 6817-28.
17. Wang, J.; Wang, Y.; Liu, X.; Yuan, Y.; Yue, T., Free radical scavenging and immunomodulatory activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides derivatives. *Carbohydrate Polymers* **2013**, 91 (1), 33-38.
18. Hallman, P. S.; Stephenson, T. A.; Wilkinson, G., Tetrakis(triphenylphosphine)dichloro-ruthenium(II) and tris(triphenylphosphine)-dichlororuthenium(II). *Inorganic Syntheses* **1970**, 12.
19. Gallatti, T. F.; Bogado, A. L.; Poelhsitz, G. V.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Batista, A. A.; de Araujo, M. P., Heterobimetallic [Ru(II)/Fe(II)] complexes: On the formation of trans- and cis-[RuCl₂(dppf)(diimines)]. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, 692 (24), 5447-5452.
20. Appelt, P.; Fagundes, F. D.; Facchin, G.; Gabriela Kramer, M.; Back, D. F.; Cunha, M. A. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; de Araujo, M. P., Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolines as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, 436, 152-158.
21. Türkmen, H.; Kani, İ.; Çetinkaya, B., Transfer Hydrogenation of Aryl Ketones with Half-Sandwich Rull Complexes That Contain Chelating Diamines. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, 2012 (28), 4494-4499.
22. Appelt, P.; da Silva, J. P.; Fuganti, O.; Aquino, L. E. N.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; Santos, V. A. Q.; Cunha, M. A. A.; Veiga, A.; Murakami, F. S.; Back, D. F.; de Araujo, M. P., New heterobimetallic ruthenium (II) complexes [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆: Synthesis, molecular structure, electrochemistry, DFT, antioxidant and antibacterial potential. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 846, 326-334.

REFERÊNCIAS - CAPÍTULO 4

1. Burt, J.; Levason, W.; Reid, G., Coordination chemistry of the main group elements with phosphine, arsine and stibine ligands. *Coordination Chemistry Reviews* **2014**, 260, 65-115.
2. Vogler, A.; Kunkely, H., Excited state properties of transition metal phosphine complexes. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, 230 (1), 243-251.
3. Valle, E. M. A.; Nascimento, F. B. d.; Ferreira, A. G.; Batista, A. A.; Monteiro, M. C. R.; Machado, S. d. P.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Azevedo, E. R. d., Sobre uma degenerescência acidental nos deslocamentos químicos de RMN de ³¹P{¹H} em complexos difosfínicos de rutênio. *Química Nova* **2008**, 31, 807-812.
4. Gillespie, J. A.; Dodds, D. L.; Kamer, P. C., Rational design of diphosphorus ligands--a route to superior catalysts. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2010**, 39 (11), 2751-64.
5. Lobana, T. S.; Verma, R.; Hundal, G.; Castineiras, A., Metal-heterocyclic thione interactions.: 12. Heterocyclic 2-thiolates of platinum(II) and palladium(II): the crystal structures of first examples of cis-[M(η¹-S-pyridine-2-thiolato)₂(L-L)] {M=Pt, Pd, L-L=1,2-

- bis(diphenylphosphino)ethane; M=Pt, L-L=1,2-bis(diphenylphosphino)ethene} complexes. *Polyhedron* **2000**, 19 (8), 899-906.
6. Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurenczy, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J., In Vitro and in Vivo Evaluation of Ruthenium(II)-Arene PTA Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48 (12), 4161-4171.
 7. Bincoletto, C.; Tersariol, I. L. S.; Oliveira, C. R.; Dreher, S.; Fausto, D. M.; Soufen, M. A.; Nascimento, F. D.; Caires, A. C. F., Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, 13 (8), 3047-3055.
 8. do Nascimento, F. B.; Von Poelsitz, G.; Pavan, F. R.; Sato, D. N.; Leite, C. Q. F.; Selistre-De-Araujo, H. S.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Deflon, V. M.; Batista, A. A., Synthesis, characterization, X-ray structure and in vitro anti mycobacterial and antitumoral activities of Ru(II) phosphine/diimine complexes containing the "SpymMe(2)" ligand, SpymMe(2)=4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2008**, 102 (9), 1783-1789.
 9. Cavarzan, D. A.; Fagundes, F. D.; Fuganti, O.; da Silva, C. W. P.; Pinheiro, C. B.; Back, D. F.; Barison, A.; Bogado, A. L.; de Araujo, M. P., Mixed phosphine/diimines and/or amines ruthenium carbonyl complexes: Synthesis, characterization and transfer-hydrogenation. *Polyhedron* **2013**, 62, 75-82.
 10. da Silva, J. P.; Caetano, F. R.; Cavarzan, D. A.; Fagundes, F. D.; Romualdo, L. L.; Ellena, J.; Jaworska, M.; Lodowski, P.; Barison, A.; de Araujo, M. P., fac-/mer-[RuCl₃(NO)(P-N)] (P-N = [o-(N,N-dimethylamino)phenyl]diphenylphosphine): Synthesis, characterization and DFT calculations. *Inorganica Chimica Acta* **2011**, 373 (1), 8-18.
 11. Fagundes, F. D.; da Silva, J. P.; Veber, C. L.; Barison, A.; Pinheiro, C. B.; Back, D. F.; de Sousa, J. R.; de Araujo, M. P., Ruthenium-carbonyl complexes with P/O or P/N donor ligands: Effect of the chelate ring size and donor atom. *Polyhedron* **2012**, 42 (1), 207-215.
 12. da Silva, J. P.; Fagundes, F. D.; Back, D. F.; Ellena, J.; James, B. R.; de Araujo, M. P., Studies on the Ru(II) monocationic complexes [RuCl₂(NO)(P-N)(PR₃)]PF₆, where P-N = o-diphenylphosphino-N,N-dimethylaniline, and R = Ph and p-X-C₆H₄ (X = OMe, Me, F). *Inorganica Chimica Acta* **2017**, 454, 40-45.
 13. da Silva, J. P.; Silva, I. C.; Pavan, F. R.; Back, D. F.; de Araujo, M. P., Bis(diphenylphosphino)amines-containing ruthenium cymene complexes as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents. *J Inorg Biochem* **2017**, 173, 134-140.
 14. Fagundes, F. D.; Reis, J. D.; Appelt, P.; Cavarzan, D. A.; Murakami, F. S.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J.; De Araujo, M. P., p,t-[Ru(CO)(PR₃)(tren)]²⁺ [R = Ph or p-tol; tren = tris(2-aminoethyl)amine], Ru(II) complexes bearing a simple tripodal tetradentate amine: Synthesis, characterization and antimicrobial activity. *Journal of Coordination Chemistry* **2016**, 1-18.
 15. Appelt, P.; Fagundes, F. D.; Facchin, G.; Gabriela Kramer, M.; Back, D. F.; Cunha, M. A. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; de Araujo, M. P., Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolates as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, 436, 152-158.
 16. Appelt, P.; da Silva, J. P.; Fuganti, O.; Aquino, L. E. N.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; Santos, V. A. Q.; Cunha, M. A. A.; Veiga, A.; Murakami, F. S.; Back, D. F.; de Araujo, M. P., New heterobimetallic ruthenium (II) complexes [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆: Synthesis, molecular structure, electrochemistry, DFT, antioxidant and antibacterial potential. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 846, 326-334.
 17. Geary, W. J., The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **1971**, 7 (1), 81-122.

18. (a) Raper, E. S.; Britton, A. M.; Creighton, J. R., Thermal analysis of heterocyclic thione donor complexes: Part VI. Palladium(II) and platinum(II) complexes of thiazole-thiones. *Thermochimica Acta* **1989**, *140* (0), 343-353; (b) Bohlig, H.; Ackermann, M.; Billes, F.; Kudra, M., Vibrational analysis of benzothiazoline-2-thione. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **1999**, *55* (13), 2635-2646.
19. Abbehausen, C.; Castro, J. F.; Spera, M. B. M.; Heinrich, T. A.; Costa-Neto, C. M.; Lustri, W. R.; Formiga, A. L. B.; Corbi, P. P., Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and biological assays of a novel gold(I) complex with 2-mercaptothiazoline. *Polyhedron* **2011**, *30* (13), 2354-2359.
20. (a) Serp, P.; Hernandez, M.; Richard, B.; Kalck, P., A Facile Route to Carbonylhalogenometal Complexes (M = Rh, Ir, Ru, Pt) by Dimethylformamide Decarbonylation. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2001**, *2001* (9), 2327-2336; (b) Krassowski, D. W.; Nelson, J. H.; Brower, K. R.; Hauenstein, D.; Jacobson, R. A., Kinetic and thermodynamic stabilities of the geometric isomers of dicarbonyldichlorobis(tertiary phosphine)ruthenium and carbonyldichlorotris(tertiary phosphine)ruthenium complexes. *Inorganic Chemistry* **1988**, *27* (23), 4294-4307.
21. Chang, C.-F.; Chang, C.-Y.; Höll, W., Investigating the adsorption of 2-mercaptothiazoline on activated carbon from aqueous systems. *Journal of Colloid and Interface Science* **2004**, *272* (1), 52-58.
22. Lobana, T. S.; Kaur, P.; Kaur, A.; Butcher, R. J., Metal Derivatives of Heterocyclic-2-thiones: Crystal Structures of [Bis(diphenylphosphanyl)propane][bis(pyrimidine-2-thiolato)]ruthenium(II) and [Bis(diphenylphosphanyl)methane][bis(pyridine-2-thiolato)]ruthenium(II). *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **2012**, *638* (1), 195-200.
23. Von Poelhsitz, G.; Bogado, A. L.; Lião, L. M.; Ferreira, A. G.; Castellano, E. E.; Ellena, J.; Batista, A. A., Dependence of the product on the P-P ligand in reactions of [RuCl₃(NO)(P-P)] complexes (P-P = aromatic diphosphines) with 2-mercaptopyridine. *Polyhedron* **2010**, *29* (1), 280-287.
24. Garrou, P. E., Ring contributions to the phosphorus-31 chemical shifts of transition metal-phosphorus chelate complexes. *Inorganic Chemistry* **1975**, *14* (6), 1435-1439.
25. Mason, R.; Meek, D. W.; Scollary, G. R., Polyphosphine complexes of ruthenium(II). *Inorganica Chimica Acta* **1976**, *16*, L11-L12.
26. Appelt, P. Complexos de Rutenio (II) contendo ligantes N-S doadores: Síntese, caracterização, reatividade e atividade biológica Universidade Federal do Paraná, 2013.
27. LAMPMAN, G. M.; PAVIA, D. L.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R., *INTRODUÇÃO A ESPECTROSCOPIA*. CENGAGE.
28. Kissinger, P. T.; Heineman, W. R., Cyclic voltammetry. *Journal of Chemical Education* **1983**, *60* (9), 702.
29. Sixt, T.; Fiedler, J.; Kaim, W., Iron versus ruthenium oxidation in 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-ruthenium(II) complexes: EPR and spectroelectrochemical evidence. *Inorganic Chemistry Communications* **2000**, *3* (2), 80-82.
30. Berners-Price, S. J.; Norman, R. E.; Sadler, P. J., The autoxidation and proton dissociation constants of tertiary diphosphines: relevance to biological activity. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1987**, *31* (3), 197-209.
31. Lima, B. A. V.; Corrêa, R. S.; Graminha, A. E.; Kuznetsov, A.; Ellena, J.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Batista, A. A., Anti-Mycobacterium tuberculosis and Cytotoxicity Activities of Ruthenium(II)/ Bipyridine/Diphosphine/Pyrimidine-2-thiolate Complexes: The Role of the Non- Coordinated N-Atom. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2016**, *27*, 30-40.
32. Gallatti, T. F.; Bogado, A. L.; Poelhsitz, G. V.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Batista, A. A.; de Araujo, M. P., Heterobimetallic [Ru(II)/Fe(II)] complexes: On the formation of trans- and cis-[RuCl₂(dppf)(diimines)]. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, *692* (24), 5447-5452.

33. Lu, X. L.; Ng, S. Y.; Vittal, J. J.; Tan, G. K.; Goh, L. Y.; Hor, T. S. A., Structural dynamics and ligand mobility in carboxylate and dithiocarbamate complexes of Ru(II) containing 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf). *Journal of Organometallic Chemistry* **2003**, 688 (1–2), 100–111.
34. Pauling, L., *The Nature of the Chemical Bond* (3rd ed.) Cornell University Press, New York. **1960**.
35. Kotz, J. C.; Treichel, P.; WEAVER, G. C., *Química geral e reações químicas*. Cengage Learning.
36. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R., Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, 0 (12), S1–S19.
37. Bandoli, G.; Dolmella, A., Ligating ability of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene: a structural survey (1994–1998). *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 209 (1), 161–196.

REFERÊNCIAS - CAPÍTULO 5

1. Rudrangi, S. R. S., FERROCENES: LEGENDARY MAGIC BULLETS IN ORGANOMETALLIC CHEMISTRY-AN OVERVIEW.
2. Kim, T.-J.; Kwon, K.-H.; Kwon, S.-C.; Baeg, J.-O.; Shim, S.-C.; Lee, D.-H., Iron complexes of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (BPPF) as efficient catalysts in the synthesis of carbamates. X-ray crystal structure of (BPPF)Fe(CO)₃. *Journal of Organometallic Chemistry* **1990**, 389 (2), 205–217.
3. Bandoli, G.; Dolmella, A., Ligating ability of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene: a structural survey (1994–1998). *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 209 (1), 161–196.
4. Hor, T. A.; Phang, L.-T., Substituted metal carbonyls XI. 1, 1'-Bis(diphenylphosphino) ferrocene—a bridging, chelating and unidentate ligand in the synthesis of M₂ (CO)₁₀ (μ-P)₂ P), M (CO)₄ (η²-P□ P) and M (CO)₅ (η¹-P□ P) (where M= Cr, Mo, W and P□ P= Fe (C₅H₄PPh₂)₂). *Journal of Organometallic Chemistry* **1989**, 373 (3), 319–324.
5. Togni, A., *Ferrocenes: homogeneous catalysis, organic synthesis, materials science*. John Wiley & Sons: 2008.
6. Fihri, A.; Meunier, P.; Hierso, J.-C., Performances of symmetrical achiral ferrocenylphosphine ligands in palladium-catalyzed cross-coupling reactions: A review of syntheses, catalytic applications and structural properties. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, 251 (15), 2017–2055.
7. Gallatti, T. F.; Bogado, A. L.; Poelhsitz, G. V.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Batista, A. A.; de Araujo, M. P., Heterobimetallic [Ru(II)/Fe(II)] complexes: On the formation of trans- and cis-[RuCl₂(dppf)(diimines)]. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, 692 (24), 5447–5452.
8. Donnici, C. L.; Oliveira, I. M. F. d.; Temba, E. S. C.; Castro, M. C. R. d., Métodos sintéticos para preparação de 2,2'-bipiridinas substituídas. *Química Nova* **2002**, 25, 668–675.
9. Babgi, B. A.; Asiri, A. M.; Arshad, M. N.; Humphrey, M. G., Synthesis, structural, electrochemical, and spectroscopic studies of some (diimine)ruthenium nitrile complexes. *Journal of Coordination Chemistry* **2015**, 68 (8), 1476–1486.
10. Appelt, P.; da Silva, J. P.; Fuganti, O.; Aquino, L. E. N.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; Santos, V. A. Q.; Cunha, M. A. A.; Veiga, A.; Murakami, F. S.;

- Back, D. F.; de Araujo, M. P., New heterobimetallic ruthenium (II) complexes [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆: Synthesis, molecular structure, electrochemistry, DFT, antioxidant and antibacterial potential. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *846*, 326-334.
11. Geary, W. J., The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **1971**, *7* (1), 81-122.
 12. HANSEN, P. W. J., P. W., Vibrational studies on bis-terpyridineruthenium(II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1994**, *v. 50, n. 1*, p. 169-183.
 13. Sousa-Pedrares, A.; Durán, M. L.; Romero, J.; García-Vázquez, J. A.; Monteagudo, J. C.; Sousa, A.; Dilworth, J. R., Synthesis and characterization of ruthenium and osmium complexes of heterocyclic bidentate ligands (N,X), X=S, Se. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359* (3), 863-876.
 14. Abbehausen, C.; Castro, J. F.; Spera, M. B. M.; Heinrich, T. A.; Costa-Neto, C. M.; Lustrì, W. R.; Formiga, A. L. B.; Corbi, P. P., Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and biological assays of a novel gold(I) complex with 2-mercaptothiazoline. *Polyhedron* **2011**, *30* (13), 2354-2359.
 15. Günther, H., *NMR spectroscopy: basic principles, concepts, and applications in chemistry*. Wiley: 1995.
 16. Ma, G.; McDonald, R.; Ferguson, M.; Cavell, R. G.; Patrick, B. O.; James, B. R.; Hu, T. Q., Ruthenium(II) Diphosphine/Diamine/Diimine Complexes and Catalyzed Hydrogen-Transfer to Ketones. *Organometallics* **2007**, *26* (4), 846-854.
 17. Lima, B. A. V.; Corrêa, R. S.; Graminha, A. E.; Kuznetsov, A.; Ellena, J.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Batista, A. A., Anti-Mycobacterium tuberculosis and Cytotoxicity Activities of Ruthenium(II)/ Bipyridine/Diphosphine/Pyrimidine-2-thiolate Complexes: The Role of the Non- Coordinated N-Atom. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2016**, *27*, 30-40.
 18. Appelt, P.; Fagundes, F. D.; Facchin, G.; Gabriela Kramer, M.; Back, D. F.; Cunha, M. A. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; de Araujo, M. P., Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolates as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, *436*, 152-158.
 19. Kaiser, C. R., RMN 2D: Detecção inversa e gradiente de campo na determinação estrutural de compostos orgânicos. *Química Nova* **2000**, *23*, 231-236.
 20. Sixt, T.; Fiedler, J.; Kaim, W., Iron versus ruthenium oxidation in 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene–ruthenium(II) complexes: EPR and spectroelectrochemical evidence. *Inorganic Chemistry Communications* **2000**, *3* (2), 80-82.
 21. Queiroz, S. L.; Batista, A. A.; Oliva, G.; do Pi. Gambardella, M. T.; Santos, R. H. A.; MacFarlane, K. S.; Rettig, S. J.; James, B. R., The reactivity of five-coordinate Ru(II) (1,4-bis(diphenylphosphino)butane) complexes with the N-donor ligands: ammonia, pyridine, 4-substituted pyridines, 2,2'-bipyridine, bis(o-pyridyl)amine, 1,10-phenanthroline, 4,7-diphenylphenanthroline and ethylenediamine. *Inorganica Chimica Acta* **1998**, *267* (2), 209-221.
 22. Lobana, T. S.; Verma, R.; Singh, R.; Castineiras, A., The chemistry of pyridine thiols and related ligands, Part 6. The crystal and molecular structure of [1,3-bis(diphenylphosphino)-propane][bis(pyridine-2-thiolato)]ruthenium(II). A

comparison with solution phase behaviour. *Transition Metal Chemistry* **1997**, 23 (1), 25-28.

23. Valle, E. M. A.; Lima, B. A. V.; Ferreira, A. G.; do Nascimento, F. B.; Deflon, V. M.; Diógenes, I. C. N.; Abram, U.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Batista, A. A., Driving forces in substitution reactions of octahedral complexes: The influence of the competitive effect. *Polyhedron* **2009**, 28 (16), 3473-3478.

24. Pauling, L., *The Nature of the Chemical Bond* (3rd ed.) Cornell University Press, New York. **1960**

REFERÊNCIAS - CAPÍTULO 6

1. Aman, F.; Hanif, M.; Siddiqui, W.; Ashraf, A.; K. Filak, L.; Reynisson, J.; Söhnle, T.; M. F. Jamieson, S.; Hartinger, C., *Anticancer Ruthenium(η^6 -p-cymene) Complexes of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Derivatives*. 2014; Vol. 33.
2. Bennett, M. A.; Matheson, T. W., A simple preparation of bis-arene-ruthenium cationic complexes, including those containing different arenes. *Journal of Organometallic Chemistry* **1979**, 175 (1), 87-93.
3. Moon, S.; Hanif, M.; Kubanik, M.; Holtkamp, H.; Söhnle, T.; Jamieson, S. M.; Hartinger, C. G., Organoruthenium and Osmium Anticancer Complexes Bearing a Maleimide Functional Group: Reactivity to Cysteine, Stability, and Cytotoxicity. *ChemPlusChem* **2015**, 80 (1), 231-236.
4. Ang, W. H.; Casini, A.; Sava, G.; Dyson, P. J., Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, 696 (5), 989-998.
5. Smith, G. S.; Therrien, B., Targeted and multifunctional arene ruthenium chemotherapeutics. *Dalton Transactions* **2011**, 40 (41), 10793-10800.
6. Bergamo, A.; Gaiddon, C.; Schellens, J. H. M.; Beijnen, J. H.; Sava, G., Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2012**, 106 (1), 90-99.
7. Ndagi, U.; Mhlongo, N.; E Soliman, M., *Metal complexes in cancer therapy – An update from drug design perspective*. 2017; Vol. Volume11, p 599-616.
8. Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G.; Zoroddu, M. A., Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 284, 329-350.
9. Scolaro, C.; Hartinger, C. G.; Allardyce, C. S.; Keppler, B. K.; Dyson, P. J., Hydrolysis study of the bifunctional antitumour compound RAPTA-C, [Ru(η^6 -p-cymene)Cl₂(pta)]. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2008**, 102 (9), 1743-1748.
10. (a) Hartinger, C. G.; Dyson, P. J., Bioorganometallic chemistry-from teaching paradigms to medicinal applications. *Chemical Society Reviews* **2009**, 38 (2), 391-401; (b) Nazarov, A. A.; Risse, J.; Ang, W. H.; Schmitt, F.; Zava, O.; Ruggi, A.; Groessl, M.; Scopelitti, R.; Juillerat-Jeanneret, L.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. J., Anthracene-Tethered Ruthenium(II) Arene Complexes as Tools To Visualize the Cellular Localization of Putative Organometallic Anticancer Compounds. *Inorg. Chem.* **2012**, 51 (6), 3633-3639.
11. Guerriero, A.; Oberhauser, W.; Riedel, T.; Peruzzini, M.; Dyson, P. J.; Gonsalvi, L., New Class of Half-Sandwich Ruthenium(II) Arene Complexes Bearing the Water-Soluble CAP Ligand as an in Vitro Anticancer Agent. *Inorganic Chemistry* **2017**, 56 (10), 5514-5518.

12. Zhang, C. X.; Lippard, S. J., New metal complexes as potential therapeutics. *Current Opinion in Chemical Biology* **2003**, 7 (4), 481-489.
13. Mitra, R.; Das, S.; Shinde, S. V.; Sinha, S.; Somasundaram, K.; Samuelson, A. G., Anticancer Activity of Hydrogen-Bond-Stabilized Half-Sandwich Rull Complexes with Heterocycles. *Chemistry – A European Journal* **2012**, 18 (39), 12278-12291.
14. Nitiss, J. L., Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nature reviews. Cancer* **2009**, 9 (5), 338-350.
15. Geary, W. J., The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **1971**, 7 (1), 81-122.
16. HANSEN, P. W. J., P. W., Vibrational studies on bis-terpyridineruthenium(II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1994**, v. 50, n. 1, (), p. 169-183.
17. Pettinari, R.; Pettinari, C.; Marchetti, F.; Clavel, C. M.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J., Cytotoxicity of Ruthenium–Arene Complexes Containing β -Ketoamine Ligands. *Organometallics* **2013**, 32 (1), 309-316.
18. Pastuszko, A.; Niewinna, K.; Czyz, M.; Jóźwiak, A.; Małecka, M.; Budzisz, E., Synthesis, X-ray structure, electrochemical properties and cytotoxic effects of new arene ruthenium(II) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2013**, 745–746, 64-70.
19. Singh, S.; Bhattacharya, S., Studies of structural diversity due to inter-/intra-molecular hydrogen bonding and photoluminescent properties in thiocarboxylate Cu(i) and Ag(i) complexes. *RSC Advances* **2014**, 4 (90), 49491-49500.
20. Türkmen, H.; Kani, İ.; Çetinkaya, B., Transfer Hydrogenation of Aryl Ketones with Half-Sandwich Rull Complexes That Contain Chelating Diamines. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, 2012 (28), 4494-4499.
21. Pauling, L., The Nature of the Chemical Bond (3rd ed.) Cornell University Press, New York. **1960**.

REFERÊNCIAS - CAPÍTULO 7

1. Tortora, G. J.; Case, C. L.; Funke, B. R., *Microbiologia-12ª Edição*. Artmed Editora: 2016.
2. Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L., *Microbiologia*. ARTMED: 2004.
3. Alterthum, F.; Trabulsi, L. R., *Microbiologia*. Editora Atheneu, São Paulo **2008**, p256-258.
4. Levinson, W., *Microbiologia médica e imunologia*. McGraw Hill Brasil: 2016.
5. *Microbiologia*. McGraw-Hill: 1980.
6. Levinson, W., *Review of Medical Microbiology and Immunology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill: 2006.
7. Guimarães, D. O.; Momesso, L. d. S.; Pupo, M. T., Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova* **2010**, 33, 667-679.
8. García-Sánchez, J. E.; García, E.; Lucila Merino, M., Cien años de la bala mágica del Dr. Ehrlich (1909–2009). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* **2010**, 28 (08), 521-533.

9. Beraldo, H., Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. *Química Nova* **2004**, *27*, 461-471.
10. Patra, M.; Gasser, G.; Metzler-Nolte, N., Small organometallic compounds as antibacterial agents. *Dalton Trans* **2012**, *41* (21), 6350-8.
11. Bush, K., Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clinical Microbiology and Infection* **2004**, *10*, 10-17.
12. Aminov, R., History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical Pharmacology* **2017**, *133*, 4-19.
13. Organization, W. H., Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. **2014**, 257.
14. Organization, W. H., Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *World Health Organization* **2017**, 7.
15. Lewis, K.; Shan, Y., Why tolerance invites resistance. *Science (New York, N.Y.)* **2017**, *355* (6327), 796-796.
16. Levin-Reisman, I.; Ronin, I.; Gefen, O., Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. **2017**, *355* (6327), 826-830.
17. Regiel-Futyr, A.; Dąbrowski, J. M.; Mazuryk, O.; Śpiewak, K.; Kyzioł, A.; Pucelik, B.; Brindell, M.; Stochel, G., Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era. *Coordination Chemistry Reviews* **2017**.
18. (a) Marx, D. E.; Barillo, D. J., Silver in medicine: The basic science. *Burns* **2014**, *40*, Supplement 1, S9-S18; (b) Silver, S., Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiology Reviews* **2003**, *27* (2-3), 341-353.
19. Mjos, K. D.; Orvig, C., Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (8), 4540-4563.
20. Rocha, D. P.; Pinto, G. F.; Ruggiero, R.; Oliveira, C. A. d.; Guerra, W.; Fontes, A. P. S.; Tavares, T. T.; Marzano, I. M.; Pereira-Maia, E. C., Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. *Química Nova* **2011**, *34*, 111-118.
21. Drevenšek, P.; Košmrli, J.; Giester, G.; Skauge, T.; Sletten, E.; Sepčić, K.; Turel, I., X-Ray crystallographic, NMR and antimicrobial activity studies of magnesium complexes of fluoroquinolones – racemic ofloxacin and its S-form, levofloxacin. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2006**, *100* (11), 1755-1763.
22. Uivarosi, V., Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update. *Molecules* **2013**, *18* (9), 11153.
23. Psomas, G.; Kessissoglou, D. P., Quinolones and non-steroidal anti-inflammatory drugs interacting with copper(ii), nickel(ii), cobalt(ii) and zinc(ii): structural features, biological evaluation and perspectives. *Dalton Transactions* **2013**, *42* (18), 6252-6276.
24. Debnath, A.; Mogha, N. K.; Masram, D. T., Metal Complex of the First-Generation Quinolone Antimicrobial Drug Nalidixic Acid: Structure and Its Biological Evaluation. *Applied Biochemistry and Biotechnology* **2015**, *175* (5), 2659-2667.
25. Sharma, N. K.; Ameta, R. K.; Singh, M., From Synthesis to Biological Impact of Pd (II) Complexes: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial and Scavenging Activity. *Biochemistry Research International* **2016**, *2016*, 4359375.
26. Guerra, W.; Silva-Caldeira, P. P.; Terenzi, H.; Pereira-Maia, E. C., Impact of metal coordination on the antibiotic and non-antibiotic activities of tetracycline-based drugs. *Coordination Chemistry Reviews* **2016**, *327-328*, 188-199.

27. Guerra, W.; de Andrade Azevedo, E.; de Souza Monteiro, A. R.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Nascimento, A. M. A.; Fontes, A. P. S.; Le Moyec, L.; Pereira-Maia, E. C., Synthesis, characterization, and antibacterial activity of three palladium(II) complexes of tetracyclines. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2005**, *99* (12), 2348-2354.
28. Chartone-Souza, E.; Loyola, T. L.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Menezes, M. A. d. B. C.; Rey, N. A.; Pereira-Maia, E. C., Synthesis and characterization of a tetracycline–platinum (II) complex active against resistant bacteria. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2005**, *99* (5), 1001-1008.
29. Lewandowski, E. M.; Skiba, J.; Torelli, N. J.; Rajnisz, A.; Solecka, J.; Kowalski, K.; Chen, Y., Antibacterial properties and atomic resolution X-ray complex crystal structure of a ruthenocene conjugated [small beta]-lactam antibiotic. *Chemical Communications* **2015**, *51* (28), 6186-6189.
30. Li, F.; Collins, J. G.; Keene, F. R., Ruthenium complexes as antimicrobial agents. *Chem Soc Rev* **2015**, *44* (8), 2529-42.
31. Fagundes, F. D.; Reis, J. D.; Appelt, P.; Cavarzan, D. A.; Murakami, F. S.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J.; De Araujo, M. P., p,t-[Ru(CO)(PR₃)(tren)]²⁺ [R = Ph or p-tol; tren = tris(2-aminoethyl)amine], Ru(II) complexes bearing a simple tripodal tetradentate amine: synthesis, characterization, and antimicrobial activity. *Journal of Coordination Chemistry* **2016**, *69* (18), 2637-2646.
32. Kuciński, K.; Hreczycho, G., Ruthenium-catalyzed hydrosilylation of C=N bond in benzothiazole. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *846*, 321-325.
33. Appelt, P.; da Silva, J. P.; Fuganti, O.; Aquino, L. E. N.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; Santos, V. A. Q.; Cunha, M. A. A.; Veiga, A.; Murakami, F. S.; Back, D. F.; de Araujo, M. P., New heterobimetallic ruthenium (II) complexes [Ru(N-S)(bipy)(dppf)]PF₆: Synthesis, molecular structure, electrochemistry, DFT, antioxidant and antibacterial potential. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *846*, 326-334.
34. ezequiel, P. L.; Baz; n, C. M.; Bongiovanni, M.; E., a.; Toneatto, J.; Albasa, I.; Becerra, M.; C., a.; Arg; ello, G. A., Oxidative Stress and Antimicrobial Activity of Chromium(III) and Ruthenium(II) Complexes on Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *BioMed Research International* **2013**, *2013*, 7.
35. Efthimiadou, E. K.; Katsaros, N.; Karaliota, A.; Psomas, G., Mononuclear copper(II) complexes with quinolones and nitrogen-donor heterocyclic ligands: Synthesis, characterization, biological activity and interaction with DNA. *Inorganica Chimica Acta* **2007**, *360* (15), 4093-4102.
36. Gudiña, E. J.; Rocha, V.; Teixeira, J. A.; Rodrigues, L. R., Antimicrobial and antiadhesive properties of a biosurfactant isolated from Lactobacillus paracasei ssp. paracasei A20. *Letters in Applied Microbiology* **2010**, *50* (4), 419-424.

REFERÊNCIAS - CAPÍTULO 8

1. Barreiros, A. L. B. S.; David, J. M.; David, J. P., Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova* **2006**, 29, 113-123.
2. Sindhi, V.; Gupta, V.; Sharma, K.; Bhatnagar, S.; Kumari, R.; Dhaka, N., Potential applications of antioxidants – A review. *Journal of Pharmacy Research* **2013**, 7 (9), 828-835.
3. R Milaeva, E., *Metal-Based Antioxidants - Potential Therapeutic Candidates for Prevention the Oxidative Stress - Related Carcinogenesis: Mini-Review*. 2011; Vol. 11, p 2703-13.
4. Qiu, X.; Zhao, H.; Lan, M., Novel ferrocenyl nitroxides: Synthesis, structures, electrochemistry and antioxidative activity. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, 694 (24), 3958-3964.
5. Liu, Y.-J.; Zeng, C.-H.; Huang, H.-L.; He, L.-X.; Wu, F.-H., Synthesis, DNA-binding, photocleavage, cytotoxicity and antioxidant activity of ruthenium (II) polypyridyl complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (2), 564-571.
6. Alves, C. Q.; David, J. M.; David, J. P.; Bahia, M. V.; Aguiar, R. M., Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. *Química Nova* **2010**, 33, 2202-2210.
7. OLIVEIRA, G. L. S., Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH": estudo de revisão. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* **2015**, 17, 36-44.
8. Harinath, Y.; Kumar Reddy, D. H.; Kumar, B. N.; Apparao, C.; Sessaiah, K., Synthesis, spectral characterization and antioxidant activity studies of a bidentate Schiff base, 5-methyl thiophene-2-carboxaldehyde-carbohydrazone and its Cd(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy* **2013**, 101, 264-72.
9. Milaeva, E. R.; Shpakovsky, D. B.; Gracheva, Y. A.; Orlova, S. I.; Maduar, V. V.; Tarasevich, B. N.; Meleshonkova, N. N.; Dubova, L. G.; Shevtsova, E. F., Metal complexes with functionalised 2,2'-dipicolylamine ligand containing an antioxidant 2,6-di-tert-butylphenol moiety: synthesis and biological studies. *Dalton Trans* **2013**, 42 (19), 6817-28.
10. Brand-Williams, W.; Cuvelier, M.-E.; Berset, C., Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology* **1995**, 28 (1), 25-30.
11. Sucupira, N. R.; da Silva, A. B.; Pereira, G.; da Costa, J. N., Métodos para determinação da atividade antioxidante de frutos. *Journal of Health Sciences* **2015**, 14 (4).
12. Chevion, S.; Roberts, M. A.; Chevion, M., The use of cyclic voltammetry for the evaluation of antioxidant capacity. *Free radical biology & medicine* **2000**, 28 (6), 860-70.

ANEXOS

ANEXO 1

Sínteses dos complexos:

1.1 [Ru(mctz)₂(dppb)]

Adicionou-se em um Schlenk a NEt₃ com o ligante N-S em MeOH e posteriormente (15 minutos), adicionou-se o precursor [Ru₂Cl₄(dppb)₃], refluxou-se a suspensão por 3 horas, a qual originou em uma solução com precipitado. Separou-se o sólido por filtração e lavou-se com MeOH e hexano quente.

- Ligante mctz (0,018g – $1,5 \times 10^{-4}$ mol); NEt₃ (24μL – $1,7 \times 10^{-4}$ mol) e [Ru₂Cl₄(dppb)₃] (0,060g – $3,6 \times 10^{-5}$ mol). Coloração: amarelo. RMN de ³¹P{¹H}: δ/ppm = 52,9. Rendimento: 26mg – 92,8%.

1.2 [Ru(mctz)₂(κ²-P,P-DPEphos)]

Em um Schlenk adicionou-se o precursor [Ru(N-S)₂(PPh₃)₂] com o ligante DPEphos em benzeno por 5 dias sob refluxo e agitação. Acompanhou-se a reação retirando-se alíquotas e analisando-se as mesmas por RMN de ³¹P{¹H}. Reduziu-se o volume e precipitou-se com hexano. Obteve-se um precipitado o qual filtrou-se, lavou-se com benzeno e secou-se a vácuo.

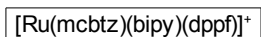
- [Ru(mcbtz)₂(PPh₃)₂] (0,040g - $4,0 \times 10^{-5}$ mol); DPEphos (0,027g – $5,0 \times 10^{-5}$ mol). Coloração: amarelo mostarda. RMN de ³¹P{¹H}: δ/ppm = 50,0.

- [Ru(mctz)₂(PPh₃)₂] (0,028g - $3,2 \times 10^{-5}$ mol) e DPEphos (0,020g – $3,7 \times 10^{-5}$ mol). Coloração: amarelo mostarda. RMN de ³¹P{¹H}: δ/ppm = 49,00.

ANEXO 2

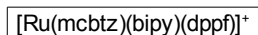
TABELA 1 – VALORES PERCENTUAIS DA PARTICIPAÇÃO DOS ÁTOMOS PRESENTES NA ESFERA DE COORDENAÇÃO.

NBasis:	1198
HOMO:	249
Groups:	8



MO		eV	Ru	Fe	Cp ₂	bipy	SCN-mcbtz	SC ₆ H ₄ -mcbtz	PPh ₂ -mcbtz	PPh ₂ -bipy
255	L+5	-3,86	2	1	1	2	48	39	2	3
254	L+4	-4,05	33	7	6	12	9	1	5	28
253	L+3	-4,22	32	8	6	19	11	2	20	1
252	L+2	-4,36	7	1	1	81	3	1	4	2
251	L+1	-4,61	3	0	0	93	0	0	1	3
250	LUMO	-5,36	6	0	0	92	1	0	1	0
249	HOMO	-6,56	1	80	18	0	0	0	0	0
248	H-1	-6,63	1	79	18	0	1	0	0	0
247	H-2	-6,75	1	84	8	0	3	1	1	1
246	H-3	-6,78	42	5	3	2	34	13	1	1
245	H-4	-7,15	73	0	0	6	5	7	5	3
244	H-5	-7,39	66	0	2	11	7	9	3	1

NBasis:	1198
HOMO:	249
Groups:	8



MO		eV	Ru	Fe	Cp ₂	bipy	SCN-mcbtz	SC ₆ H ₄ -mcbtz	PPh ₂ -mcbtz	PPh ₂ -bipy
255	L+5	-3,86	2	1	1	2	48	39	2	3
254	L+4	-4,05	33	7	6	12	9	1	5	28
253	L+3	-4,22	32	8	6	19	11	2	20	1
252	L+2	-4,36	7	1	1	81	3	1	4	2
251	L+1	-4,61	3	0	0	93	0	0	1	3
250	LUMO	-5,36	6	0	0	92	1	0	1	0
249	HOMO	-6,56	1	80	18	0	0	0	0	0
248	H-1	-6,63	1	79	18	0	1	0	0	0
247	H-2	-6,75	1	84	8	0	3	1	1	1
246	H-3	-6,78	42	5	3	2	34	13	1	1
245	H-4	-7,15	73	0	0	6	5	7	5	3
244	H-5	-7,39	66	0	2	11	7	9	3	1